

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



ACİL SERVİSTE
AĞIR SEPSİS VE SEPTİK ŞOK HASTALARINDA
İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN'İN
PROGNOSTİK DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. MURAT ÇETİN

İZMİR 2016

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



ACİL SERVİSTE
AĞIR SEPSİS VE SEPTİK ŞOK HASTALARINDA
İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN'İN
PROGNOSTİK DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. MURAT ÇETİN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. NEŞE ÇOLAK ORAY

TEŞEKKÜR

Platon'a göre "İnsan gözünün iki nedenden dolayı şaşkınlık geçirdiği ve iyi göremediği bilinir. Birinci neden, insanın aydınlıktan karanlığa geçmesi, ikinci neden ise karanlıktan aydınlığa çıkmasıdır". Benimde gözlerim kamaşıyor, aydınlık bir okuldan çıkıyorum ve artık bir Acil Tıp uzmanı olmanın son adımını atıyorum.

Asistanlığım boyunca Acil Tıp uzmanlarının özel hekimler olduğunu, kendilerinden önce hep hastalarını düşünerek şifa dağıttıklarını, zor ve yorucu nöbetlerde yeni hayat hikayeleri dinlediklerini öğrendim.

Üzerimdeki emeğini hiç unutamayacağım, güler yüzlü, her başım sıkıştığında yanımda olan, her konuda kapısı açık, fikirlerine ve tavsiyelerine büyük önem verdiğim tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Neşe ÇOLAK ORAY'a,

Anabilim Dalı Başkanımız, her konuda bilgi ve deneyimlerini çekinmeden benimle paylaştıran, bana gösterdiği ışıkla yol bulduğum Sn. Prof. Dr. Ersin AKSAY'a,

Acil serviste hepimize verdiği pozitif enerjisi, engin bilgisiyle hem asistanlık sürecimdeki motivasyonu hem de ekip ruhunu aşıl原因 Sn. Prof. Dr. Sedat YANTURALI'ya,

Vizyonu, nöbetlerdeki sistematik yaklaşımı, bilgisini, sabrını esirgemeyen ve desteğiyle yanımda olan Sn. Dr. Yrd. Doç. Rıdvan ATİLLA'ya,

İlk geldiğim gün odasındaki sohbetimizden başlayan ve tez sürecim boyunca en güncel makalelerle bitmek bilmeyen desteğiyle Sn. Doç. Dr. Gürkan ERSOY'a,

Acil servise geldiğim günden beri kendisini hayranlıkla izlediğim, rol model olarak çevresini ve bizleri etkileyen, eğitimim üzerine etkisini saymakla bitiremeyeceğim, her daim yanımda olan Sn. Yrd. Doç. Dr. Başak BAYRAM'a,

Tez çalışmam sırasında yardımını ve fikirlerini esirgemeyen Sn. Uzm. Dr. Özlem GÜRSOY ÇALAN'a,

Zor ve güzel günleri paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, sekreterlere ve personellere,

Yetişmemde büyük emeği olan, sevgisini ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen değerli annem, rahmetli babam, kardeşime,

O'nu tanıdığımdan günden beri hayatımın manasını değiştiren, hiç bıkmadan yanımda olan, her an benimle olduğunu hissettiğim, kalbim, güzel eşim Nihal'e ve biricik kızım Derin'e, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Murat ÇETİN

İÇİNDEKİLER	
I- TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	II
II- KISALTMALAR	III
III- ÖZET	1
IV- SUMMARY	3
V- GİRİŞ	5
VI- GENEL BİLGİLER	8
VI.A.Sepsis epidemiyolojisi	8
VI.B.Sepsiste patofizyoloji	8
VI.C.Sepsisin klinik olarak tanınması ve sınıflaması	11
VI.D.Sepsiste laboratuvar/ biyobelirteçler	15
VI.E.Sepsiste tedavi	22
VII- GEREÇ VE YÖNTEM	29
VII.A. Araştırmanın tipi	29
VII.B. Araştırmanın protokolü	29
VII.C. Çalışmaya alma ve dışlama kriterleri	29
VII.D. Verilerin değerlendirilmesi	32
VII.E. İstatiksel analiz	33
VIII- BULGULAR	34
VIII. A. Demografik özellikler	35
VIII. B. Vital bulguları	35
VIII. C. Enfeksiyon odakları	36
VIII. D. Aldıkları tedaviler	36
VIII. E. İMA ve diğer laboratuvar değerleri	37
VIII. F. Olgu grubunun sonuçları	38
IX- TARTIŞMA	41
X- KISITLILIKLAR	43
XI- SONUÇLAR	44
XII- KAYNAKLAR	45
XIII- Ek-1 Veri Toplama Formu	57
XIV- Ek-2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	59
XV- Ek-3 Etik Kurul Onayı	60

I. TABLO ve ŞEKİL, GRAFİK LİSTESİ

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Sistemik İnflamatuvar yanıt sendromu kriterleri

Tablo 2. Ağır Sepsis düşündürecek olası klinik ve laboratuvar parametreleri

Tablo 3. Ağır sepsis tanı kriterleri

Tablo 4. Septik şok kriterleri

Tablo 5. Çalışmaya dahil olma ve dışlama kriterleri

Tablo 6. Olgu ve kontrol grubu cinsiyetleri

Tablo 7. Olguların vital bulguları

Tablo 8. Olgu grubunun enfeksiyon odaklarına göre İMA ortalama değerleri

Tablo 9. Olgu grubunun aldıkları tedavilere göre İMA değerleri

Tablo 10. Olgu ve kontrol grubunun İMA ortalama değerleri

Tablo 11. Olgu grubunun acil servisteki sonlanımlarına göre İMA değerleri

Tablo 12. Olgu grubunun ilk 24. saatte sonlanımlarına göre İMA değerleri

Tablo 13. Olgu grubunun ilk 28. günde sonlanımlarına göre İMA değerleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sepsis patofizyolojisi

Şekil 2. SIRS, sepsis ve enfeksiyon tablolarının karşılıklı ilişkileri

Şekil 3. Çalışma akış şeması

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Ölüm nedenlerinin dağılımı

Grafik 2. Olgu ve kontrol grubunun İMA ortalama değerleri

Grafik 3. İMA için ROC eğrisi

II. KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AS	Acil servis
SIRS	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
İMA	İskemi modifiye albumin
BUN	Blood urea nitrogen (Kan üre nitrojeni)
Cu	Bakır
K	Potasyum
Na	Sodyum
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi
SKB	Sistolik kan basıncı
DKB	Diyastolik kan basıncı
SS	Standart sapma
AKS	Akut koroner sendrom
OAB	Ortalama arteriyel basınç
EHYT	Erken hedefe yönelik tedavi
KİT	Kendi isteğiyle terk
GKS	Glasgow koma skalası

III. ÖZET

Acil serviste ağır sepsis ve septik şok hastalarında İskemi Modifiye Albumin'in prognostik değeri

Murat ÇETİN, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Amaç: Çalışmamızda acil serviste ağır sepsis ve septik şok tanısı alan erişkin hastalarda İskemi Modifiye Albumin (İMA) değerlerinin prognostik etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: 01.01.2015-30.06.2015 tarihleri arasında acil servis hekimi tarafından ağır sepsis ve septik şok düşünülüp dışlama kriterlerini taşımayan hastalar “olgu grubu” olarak çalışmaya alındı. Olgu grubu ile benzer yaş ve cinsiyette olan, sepsis dışında tanı alan ve dışlama kriterlerini taşımayan hastalar “kontrol grubu” olarak kabul edildi. Olgu ve kontrol grubunun acil servis başvurusunda bakılan İMA düzeyleri karşılaştırıldı. Olgu grubunun sosyodemografik verileri, enfeksiyon kaynakları, laboratuvar sonuçları ile acil serviste, ilk 24. saatte ve 28. günde sonlanımları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 81 olgu grubu, 72 kontrol grubu hastasının 81'i (%38) kadın ve kadın erkek oranı 1.6 idi. Yaş ortalaması olgu grubunda 71.5 ± 13 , kontrol grubunda 62 ± 13.7 saptandı ($p=0.001$). Olgu ve kontrol grubunda İMA ortalamaları sırasıyla 117.7 ± 84.9 IU/g (IQR=59.1) ve 84.7 ± 32 IU/g (IQR=22.6) idi ($p=0.002$). En sık saptanan enfeksiyon odağı solunum sistemi idi (n=42, %52). Enfeksiyon odaklarına göre İMA ortalama değerleri incelendiğinde santral sinir sistemi enfeksiyonu olan olguların İMA düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.005$). Olgu grubundaki 81 hastanın acil serviste sonlanımları incelendiğinde; 51'inin (%58) YBÜ, 23'ünün (%36) öldüğü, 6'sının (%7) servis yatış, bir (%1) hastanın da kendi isteğiyle acil servisten ayrıldığı saptandı. Hastaların acil serviste, ilk 24. saatte ve ilk 28. günde sonlanımlarına bakıldığında; her değerlendirme döneminde sonlanım durumuna göre (taburcu olma, YBÜ yatış, ölüm) İMA ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0.146$, $p=0.405$, $p=0.093$).

Sonuç: Çalışmamız sonuçlarına göre acil serviste ağır sepsis ve septik şok tanısı alan olguların ölçülen İMA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha

yüksektir. İMA ağır sepsis ve septik şok hastalarının tanınmasında yeni bir biyobelirteç olabilir. Ancak İMA düzeyi ile hastaların sonuçlanımları arasında bir ilişki bulamadık.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, Ağır Sepsis, Septik Şok, İskemi Modifiye Albümin, Acil servis

IV. SUMMARY

Prognostic value of Ischemia Modified Albumin in severe sepsis and septic shock patients in the emergency department

Murat Çetin, University of Dokuz Eylül, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Izmir, Turkey.

Objective: In our study, we aimed to investigate the prognostic value of Ischemia Modified Albumin (IMA) in adult patients diagnosed with severe sepsis and septic shock in the emergency department.

Method: The patients considered as severe sepsis and septic shock by the emergency physician were evaluated in the period between 01.01.2015-30.06.2015 and those who complied with the inclusion criteria and displayed none of the exclusion criteria were included in the study as the "case group". The patients with similar gender and age and diagnosed with any disease other than sepsis and displayed none of the exclusion criteria were considered in the "control group". We measured IMA levels of the patients in the case and control groups at admission to the emergency department and compared. We investigated sociodemographic data, infection sources, laboratory results and outcomes determined at the emergency department, at the end of the first 24 hours and at day 28 for the case group.

Results: Out of 81 patients in the case group and 72 patients in the control group, 81 (38%) were female and female to male ratio was 1.6. Mean age was 71.5 ± 13 years in the case group and 62 ± 13.7 years in the control group ($p < 0.000$). Mean IMA levels were measured as 117.7 ± 84.9 IU/g and 84.7 ± 32 IU/g in the case and control groups, respectively ($p = 0.002$). Respiratory system was identified as the most common source of infection ($n=42$, 52%). IMA levels were significantly higher in the patients with central nervous system infection, when IMA levels were analyzed according to the infection site ($p=0.005$). We analysed the outcomes of the 81 patients in the case group in the emergency department and found out that 51 (58%) were transferred to the ICU, 23 (36%) died, 6 (7%) were referred to the relevant clinic, and one (1%) left voluntarily. The outcomes of the patients in the emergency department at the first 24 hours and at day 28 showed no significant difference between the mean IMA values determined at each evaluation period (discharge, ICU admission, death) ($p=0.146$, $p=0.405$, $p=0.093$, respectively).

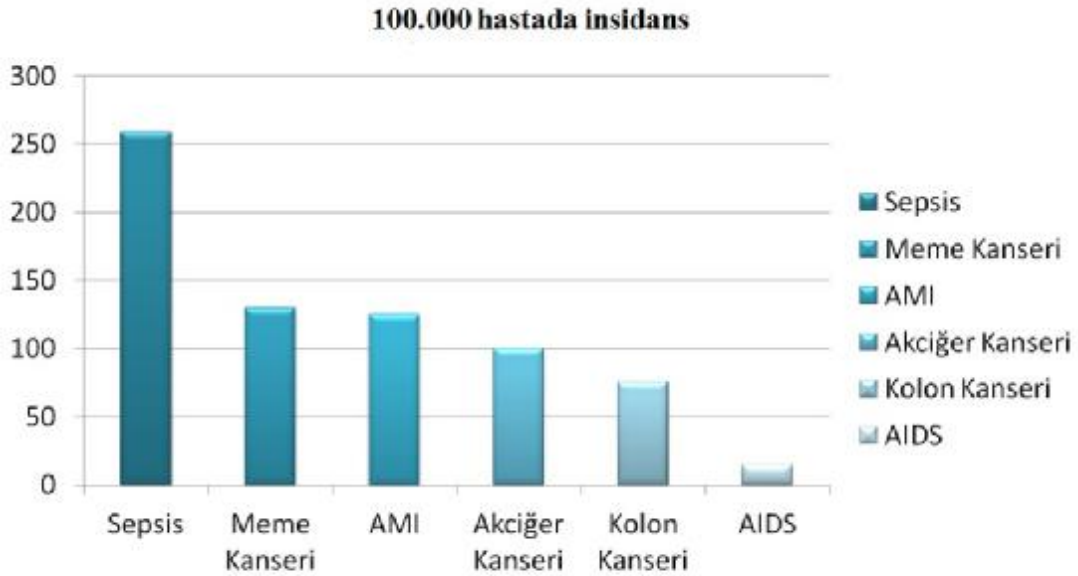
Conclusion: Our results showed that IMA levels of the patients diagnosed with severe sepsis and septic shock in the emergency department were significantly higher than the control group. IMA may be a new biomarker in recognition of severe sepsis and septic shock patients. However, we found no correlation between IMA levels and outcomes of the patients.

Keywords: Sepsis, Severe sepsis, Septic shock, Ischemia Modified Albumin, Emergency Department

V. GİRİŞ

Enfeksiyona karşı sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanan sepsis, yaşamı tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur. Ağır sepsise bağlı ölüm oranı, günümüzde gelişmiş merkezlerde bile %30-50 arasında değişmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) her yıl 215.000'i ölümle sonuçlanan 751.000 sepsis olgusu görülmekte ve tedavi maliyetleri yılda 17 milyar dolara ulaşmaktadır (1). Avrupa'daki yoğun bakımlarda ise ağır sepsis prevalansı %9-25'tir (2). Genel olarak hastanede ölüm oranı % 28.6 veya her yıl 215.000 ölümdür (3).

Kıyaslandığında, her yıl 180.000 kişi akut miyokard infarktüsünden ve 200.000 kişi akciğer veya meme kanserinden hayatını kaybeder (4,5) (Grafik.1). Acil servisteki (AS) sepsis insidansını doğru şekilde belirlemek zor olsa da, mevcut veriler her yıl yaklaşık 458.200 olgunun (ağır sepsis/septik şok klinik görünümünün % 61'i) ilk olarak AS'e geldiği ileri sürülmektedir (6,7).



Grafik 1. Ölüm nedenlerinin dağılımı

Ağır sepsis ve septik şok; akut miyokard infarktüsü, inme ve travma gibi acil servis hekimlerinin rutin karşılaştığı yaşamı tehdit eden diğer akut durumlar gibi yaygın ve ölümcüldür. Son çalışmalar patojenik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına ve yeni uygulanan tedavilerin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu tedaviler ağır sepsis ve septik şokun

erken ve agresif yönetimi, sonucun iyileştirilmesinde gereklidir. 2013 yılında Dellinger ve arkadaşları tarafından Critical Care Medicine'da yayınlanan sepsis kılavuzunda, sepsise bağlı ölüm ve sakatlık oranlarını azaltmak için erken hedefe yönelik tedavi kurallarının uygulanması önerilmektedir. Sepsis ve septik şoktaki hastalarının ilk başvuru yeri sıklıkla acil servislerdir (8). Acil hekimlerinin sepsis tanı kriterlerini iyi bilmesi ve erken tanı koymasının yanı sıra erken ve hedefe yönelik uygun tedaviye başlamaları hayati öneme sahiptir.

Ağır sepsis ve septik şoktaki birçok hastanın AS'e geldikten sonra yoğun bakım yatağına transferi genellikle uzun süre gecikir (9,10). Ağır sepsis ve septik şok tedavisindeki yeni yaklaşımlardan bazılarının zamana bağlı olduğu düşünüldüğünde, sepsis hastalarının bakımında AS'e daha önemli bir rol düşmektedir. Bu durum sepsis tedavisinde "altın saat" ve "gümüş gün" kavramlarını ortaya çıkarmıştır(11). Ağır sepsis ve septik şok mortalite oranı %50'lere yaklaşan durumlardır (6,12). Son zamanlarda AS'de yüksek riskli hastaların belirlenmesi için bilimsel hemodinamik optimizasyon ve ilaç tedavileri için bir uygulama standardı olmamıştır. Geçen birkaç yıl süresince, ağır sepsis ve septik şok hastalarında yapılan birkaç randomize kontrollü çalışma yeni uygulanan tedavilerin kullanıma girmesiyle mortalite oranlarında önemli ölçüde azalma olduğunu ortaya koymuştur (2,13). Aynı zamanda, çeşitli ajanlara karşı antimikrobiyal direnç ortaya çıkmış ve ampirik tedavi ile ilgili görüşleri değiştirmiştir (14,15). Görüntüleme teknikleri ve non invaziv girişimsel tekniklerdeki ilerlemeler de erken kaynak kontrolü için yeni tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yol açmıştır.

Sepsis tanısında CRP, Prokalsitonin, laktat düzeyi gibi çeşitli biyomarkerlar yol gösterici olarak kullanılmaktadır. Biyomarkerlar hastalığın klinik tanısında kullanılmakta, ayrıca hastanın prognozu hakkında da fikir vermektedirler (8,18).

İskemi, hipoksi, asidoz, superoksit radikal hasarlanması, membran bozulması serbest demir ve bakıra maruz kalma gibi durumlarda, serum albüminin N-terminal parçasında yapısal değişiklikler olur ve İskemi Modifiye Albumin'e (İMA) dönüşür (20,23). İMA'nın ilk klinik çalışmaları iskemi ve özellikle myokard iskemisine odaklanmış olsa da, İMA iskeminin spesifik belirtici değildir (20,21,22). İMA diğer organları da etkileyen oksidatif stres görülen diğer birçok durumda da yükselir. Daha önce yapılan çalışmalarda miyokard iskemisi, son dönem böbrek yetmezliği, akut intestinal iskemi, akut serebrovasküler hadiseler, periferik damar hastalığı, pulmoner emboli ve gebelik durumlarında kan İMA düzeylerinde artış

olduğu bildirilmiştir (16,17). Türedi ve arkadaşları İMA'nın pulmoner tromboemboli tanısının dışlanması D-Dimer'a iyi bir alternatif olduğunu bildirmiştir. Hatta D-Dimer'dan daha ucuz ve faydalı olduğu da diğer vurgulanan bir noktadır (19).

Sepsis hastalarında gerek respiratuar gerekse dolaşımsal problemlerden dolayı doku hipoksisi ve iskemisi meydana gelmektedir. Bu nedenle sepsiste İMA düzeylerinin yüksek olacağını öngörülmektedir. Literatürde bugüne kadar sepsis hastalarında İMA düzeyi ve prognostik değeri ile ilgili çalışmaya rastlamadık.

VI. GENEL BİLGİLER

VI.A. Sepsis Epidemiyoloji

Sepsis; vücuttaki enfeksiyon veya hasar sonucu gelişen mortalitesi yüksek bir durumdur ve tüm hastane yatışlarının % 2'sini oluşturur (24). Tüm dünyada bu kadar yaygın bir sağlık sorunu olan sepsisin tedavi maliyeti yılda 17 milyar dolara ulaşmaktadır (6). Sepsis'in yıllık görülme sıklığı 100.000'de 50-95'tir ve bu sıklık her yıl % 9 oranında artış göstermektedir (4). Son on yıl boyunca ABD'de sepsis insidansı ve sepsisle ilişkili ölümlerin mutlak sayısı giderek artmıştır, artan sayıda ağır hasta acil serviste (AS) tedavi edilmektedir (25,26). Her yıl tahmini olarak 571.000 ağır sepsis olgusu veya kabaca ulusal hasta yükünün üçte ikisi kadarı AS'e gelir ve orada yaklaşık 5 saat geçirir(27). Sepsis insidansındaki bu artışın nedeninin immunsupresif tedavi kullanımının artması, invaziv yöntemlerin giderek daha fazla kullanılması ve çok fazla miktarda antibiyotik kullanımına bağlı dirençli mikroorganizmaların gelişmesi, kanser ve AIDS gibi hastalıkların artış olduğu düşünülmektedir (28).

Sepsis, koroner yoğun bakım dışındaki yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) saptanan ölümlerin en önemli nedenidir (29). Yapılan çalışmalarda sepsis evrelerinde mortalite oranları SIRS'ta % 6-27, sepsiste % 0-36, ağır sepsiste % 18-52 ve septik şokta % 46-82 arasında bildirilmektedir (30). İngiltere'de yapılan çalışmalarda, YBÜ'sine yatan hastaların% 27'sini ağır sepsisli hastaların oluşturduğu ve bu hastalar YBÜ yataklarının % 33'ünü işgal ettiği tespit edilmiştir(31). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde sepsis insidansı için yıllık % 8.7'lik bir artış bildirilmekte, mortalite YBÜ'de % 24-39 civarında, 90 günlük mortaliteleri % 33-50 arasında olup 65 yaş üstünde ve komorbid hastalığı olanlarda daha sık ve ölüm oranı da bunlarda %54 üzerinde olduğu gösterilmiştir (34,35,36). Çalışmalarda yaş ortalaması 61 olup en sık enfeksiyon odağı akciğer ve batın kaynaklı bulunmuştur. Hastalardan alınan kültürlerde % 58 pozitiflik saptanmıştır (33).

Ülkemizde toplum kökenli sepsis insidansı konusunda yeterli veri bulunmamakla beraber yoğun bakım ünitelerinde nozokomial bakteremi sepsis insidansı % 7.6-15.8 arasında bildirilmektedir (32).

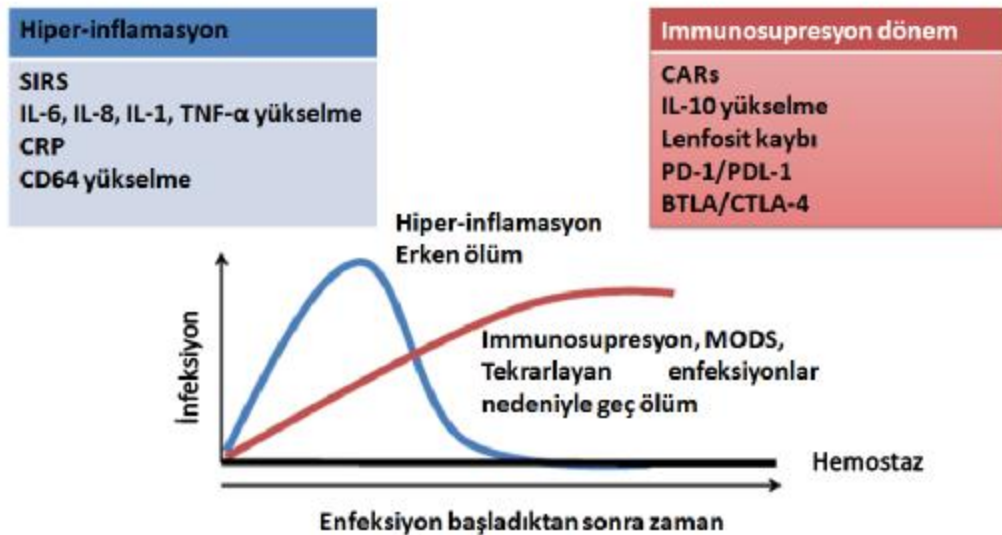
VI.B. Sepsis Patofizyoloji

Sepsisten ağır sepsis/septik şoka geçişten bir dizi patolojik olaylar sorumludur. Enfeksiyona karşı ilk reaksiyon nörohumoral, yaygın pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar yanıttır. Bu, çok sayıdaki patojen algılayıcı reseptörler aracılığıyla endotel hücreleriyle

etkileşen monositler, makrofajları ve nötrofillerin hücresel aktivasyonu ile başlar (37) (Şekil 1). Bir başka konak yanıtı, bu hücresel aktivasyon ve endotelial bozulmanın bir sonucu olarak plazma maddelerinin mobilizasyonunu içerir.

Bunun bir sonucu olarak, mikrovasküler hasar, tromboz ve endotel bütünlüğünün kaybı (kapiller sızıntı) ile birlikte doku iskemisine yol açar. Bu yaygın endotelial bozulma ağır sepsis/septik şoka eşlik eden çeşitli organ disfonksiyonları ve genel doku hipoksisinden sorumludur. Ağır sepsis/septik şokta mortalite açısından yarar getiren temel tedaviler bu patojenik mekanizmaları tersine çevirmeye yöneltilmiştir (38,39).

Sistemik oksijen transportu ve kullanımının sonrası mikrovasküler hasar; hücre ve doku düzeyinde azalmış oksijen dağıtımı yol açtığından dolayı, oksijen transportunun temel ilkeleri genel doku hipoksisinin patojenik, diagnostik ve terapötik sonuçlarının anlaşılması için bir gereklidir. Oksijen, kardiyak debinin ve oksijen içeriğinin bir ürünü olarak dokulara dağıtılır (39). Doku seviyesinde oksijen ekstraksiyonu gerçekleştikten sonra, geri kalanı venöz dolaşıma geri döner. Sistemik oksijen dağılımının ürünü ve dokulardan elde edilen oksijenin yüzdesi (normalde % 25) sistemik oksijen tüketimidir. Sistemik oksijen dağılımı ve tüketimi arasındaki denge karışık venöz hemoglobin oksijen doygunluğuyla yansıtılır. Dokuların oksijen gereksinimlerini karşılamak için sistemik oksijen dağıtımında bir yetersizlik olduğunda genel doku hipoksisine sonuçlanır ve laktik asidoz ortaya çıkar (Şekil 1).



Şekil 1. Sepsis patofizyolojisi

Sepsis hastalarında morbite ve mortaliteye yol açan en önemli olaylardan biri kardiyovasküler yetersizlik ve bunun sonucu genel doku hipoksisi gelişmesidir (40). Hipotansiyon gelişmeden önce ortaya çıkabilen genel doku hipoksisi veya oksijen yoksunluğu, ileri endotel aktivasyonu ve jeneralize inflamasyon ile sonuçlanır (41).

Genel doku hipoksisi kardiyovasküler yetmezlikle ilgili birden çok mekanizmayla gelişebilir. Bu mekanizmalar preload, vazoregülatör disfonksiyon, miyokardiyal depresyon, artan metabolik talepler ve mikrodolaşım bozukluğu ve sitopatik hipoksiden kaynaklanan doku oksijen kullanımında bozulmayı içerir (42,42). Birincisi, çoğunlukla sepsis hiperdinamik olarak karakterize edilse de, eşzamanlı sol ventrikül disfonksiyonu ve hipovolemi nedeniyle bazı hastalar azalmış preload nedeni ile erken evrelerde ortaya çıkabilir (42).

İkincisi ağır sepsis/septik şok tablosunda normal veya yüksek kardiyak debi olduğunda bile, hipoperfüzyon anormallikleri hala var olabilir. Bu distribütif şoktaki gibi kan akımı dağılımındaki dengesizlikler ve vasküler yataklara vazoregülatör kontrol kaybının bir sonucu olarak ya sistemik veya bölgesel hipoperfüzyon durumunu ifade eder. Üçüncüsü inflamatuvar araçların etkilerinin bir sonucu olarak meydana geldiği düşünülen düşük kardiyak debili hipodinamik durumu yansıtan miyokard depresyonu ağır sepsis/septik şok tablosundaki hastaların % 15 kadarında baskın hemodinamik özellik olabilir ve daha önceden kardiyak hastalığı olan hastalarda özellikle şiddetli olabilir (43,44).

Dördüncüsü, sepsise eşlik eden inflamatuvar yanıt aynı zamanda iç organlarla ilgili ve total vücut oksijen tüketimindeki artışla kendini gösteren artan metabolik ihtiyaçlarla ilişkili olabilir (45). Hastanın ilk değerlendirilmesi sırasında, çok iyi korelasyon katsayılarıyla genellikle ScvO₂'den % 5 ila % 7 daha yüksek olan santral venöz oksijen saturasyonu (ScvO₂) ile laktat ölçümünün kombinasyonu, stabil vital bulgular olmasına rağmen meydana gelebilen kardiyovasküler yetmezlik ve genel doku hipoksisine bu bileşenlerin etkisinin erken dönemde belirlenmesine olanak sağlar (46,47). Bu sitopatik hipoksi normal veya yüksek ScvO₂ ve laktik asidoz ile kendini gösterebilir. Bu düzensizlikler kardiyovasküler yetmezliğe daha fazla katkıda bulunabilir ve arteriyel kan basıncı gibi hemodinamik parametrelerden bağımsız ortaya çıkabilir (48,49).

VI.C. Sepsisin klinik olarak tanınması ve sınıflaması

Ağır sepsis/septik şok tanısının olabildiğince erken konulması için, enfeksiyon, organ disfonksiyonu ve genel doku hipoksisine işaret eden hasta öyküsü, klinik ve laboratuvar bulgularının ayırt edilmesi gereklidir.

Enfeksiyona sekonder ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), odağının yeterli kontrol edilemediği veya etkin antibiyoterapinin uygulanamadığı durumlarda sepsis, ağır sepsis ve septik şoka kadar ilerleyebilir. Bu tablonun en erken safhada kontrol altına alınması, erken ve agresif tedavinin uygulanması sağ kalım açısından hayati önem taşır.

Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen sistemik inflamatuvar yanıtı içeren klinik bir sendromdur. Başlangıçta basit bir enfeksiyon tablosu iken vücudun sistemik inflamatuvar yanıtı yeterli olmaz ise sepsis, ağır sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyerek hastanın kaybedilmesine yol açabilir.

Ağır sepsis/septik şok tablosunda bakteriyoloji ve enfeksiyon yerini açıklayan çoğu çalışma toplum kökenli ve hastane kökenli enfeksiyonların bir kombinasyonunu içerir. Bazı enfeksiyonların toplum ya da hastane kökenli olarak açık bir şekilde sınıflandırılmaması durumu daha da komplike hale getirir (53,54). Hem toplum kökenli hem de hastane kökenli enfeksiyonlarla ilişkili çalışmalarda, ağır sepsis/septik şok hastaları için enfeksiyon yerleri şöyledir: Akciğerler (% 35), abdomen (% 21), üriner sistem (% 13), deri ve yumuşak doku (% 7), diğer yerler (% 8), primer yerin bilinmediği durumlar (% 16). 65 yaş üzeri hastalar arasında, üriner sistem kaynağı enfeksiyon açısından en yaygın yerdir (55,56,57,58). 1980'li yılların sonlarından bu yana ağır sepsis/septik şok tablosundaki baskın patojenler olarak Gram negatif bakterilerin yerini Gram pozitif bakteriler almıştır. Bazı çalışmalarda toplum kökenli bakteremi tarif edilmiş olsa da, çoğu çalışmada sadece bir kısımda ağır sepsis/septik şok vardı (60).

Toplum kökenli bakteremiyle YBÜ'e yatırılan 339 hastanın oluşturduğu çok merkezli bir çalışmada, 86 olguda (% 25) sepsis, 69 olguda (% 20) ağır sepsis, 184 olguda (% 55) septik şok vardı, enfeksiyon bölgeleri akciğerler (% 21), abdomen (% 20), üriner sistem (% 20), endokardit (% 4), diğer (% 10) ve primer kaynağı bilinmeyen kan dolaşım enfeksiyonu (%25) idi. En yaygın patojenler *Escherichia coli* (% 25), *Streptococcus pneumoniae* (% 16) ve *Staphylococcus aureus* (% 14) idi(59). Bir başka çalışmada bakım evlerinden başvuran, bakteremisi olan 169 hastada en sık izole edilen patojenler *E. coli* (% 27), *S. aureus* (% 18), ve *Proteus spp.* (% 13) (59).

Sepsis ve daha ileri evrelerinde ortaya çıkan inflamatuvar yanıtta patofizyolojik bozukluk, başlangıçta infeksiyon alanından da uzakta bulunan organlarda da gelişen kontrol altına alınmayan infeksiyona karşı vücudun kontrolü dışında jeneralize inflamatuvar yanıtı ve endojen mediyatörler ile ilişkilidir.

Sepsiste erken öngörü ve tanıyı kolaylaştıracak sınıflama kriterleri, testler ve yakın zamanda hazırlanmış ortak rehberler, hekimin dolayısıyla ünitenin sepsise yaklaşımını kolaylaştırmakta ve verimliliği arttırmaktadır.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS):

Tablo 1. Sistemik İnflamatuvar yanıt sendromu kriterleri

• Vücut ısısının 38°C ‘den fazla veya 36°C ‘den düşük olması
• Kalp atım hızının dakikada 90’dan fazla olması
• Solunum frekansının dakikada 20’ den fazla olması veya PaCO ₂ ’ nin 32 mmHg’ den az olması
• Lökosit sayısının 12.000/mm ³ den fazla veya 4000/mm ³ den az olması veya immatüre nötrofil (bant) oranının % 10’ dan fazla olması

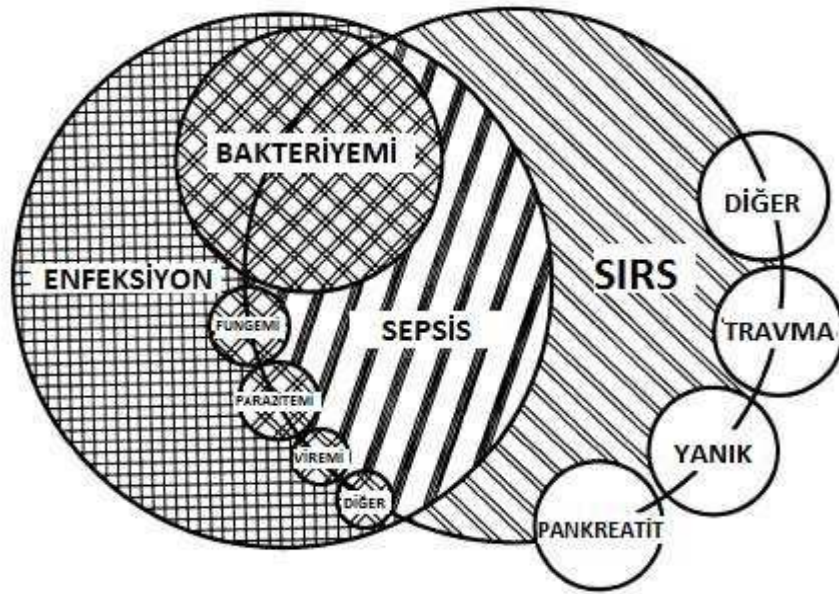
Organizmanın vücuttaki infeksiyöz veya noninfeksiyöz etkenlere gösterdiği abartılı yanıtıdır (50). SIRS tanımı sepsis dışında infeksiyöz olmayan etkenler için de kullanılabilir. SIRS tablosu infeksiyöz etken yokluğunda pankreatit, yanık ve travma gibi non-infeksiyöz inflamasyonun tetiklendiği durumlarda da görülebilir (Resim 2). 2001 yılında Uluslararası Sepsis Tanımlamaları Konferansında yapılan tanımlamaya göre Tablo 1’de gösterilen kriterlerden iki veya daha fazlasının bulunması SIRS tanısının konulmasını sağlar (51).

Tablo 2. Ağır Sepsis düşündürcek olası klinik ve laboratuvar parametreleri

Dökümente ya da olası infeksiyon odağı ile birlikte;
Genel değişkenler:
• Ateş >38°C
• Hipotermi <36°C
• Kalp hızı > 90 atım/dk ya da normal yaş değerine göre >2 SD
• Takipne
• Gerilemiş mental durum
• Belirgin ödem yada pozitif sıvı dengesi (24 saatte 20ml/kg’ dan fazla)
• Diyabet olmaksızın hiperglisemi (>120 mg/dL)
İnflamatuvar değişkenler:
• Lökositoz (WBC >12.000/mm³), Lökopeni (WBC < 4.000/mm³)
• İmmatür nötrofil (bant) form >% 10 (WBC normal ise)
• Normal değerden >2 SD Plazma CRP düzeyi
• Normal değerden >2 SD Plazma Prokalsitonin
Hemodinamik değişkenler:
• Hipotansiyon (SKB<90mmHg, MAP<70 mmHg, Kan basıncı düşüşü>40 mmHg)
• Miks venöz oksijen saturasyonunun >% 70
• Artmış kardiyak indeks (>3.5 L/min/m²)
Organ disfonksiyon değişkenleri:
• Arteryal hipoksemi (PaO₂/FiO₂ < 300)
• Akut oligüri (<0.5/ml/kg/st)
• Kreatinin artışı (0.5 mg/dL yüksek günlük artış)
• Koagülasyon anomalileri (INR>1.5 ya da aPTT> 60sn)
• İleus
• Trombositopeni (<100.000/mm³)
• Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dL)
Doku perfüzyon değişkenleri:
• Laktat artışı (1mmol/L)
• Uzunlaşmış kapiller dolum süresi ya da lekelenme

Sepsis:

Enfeksiyon ile SIRS tablosunun birlikte olmasıdır (Şekil 2). Enfeksiyon; steril dokularda, vücut sıvılarında, vücut kavitelerinde patojenik veya potansiyel patojenik etkenlerin bulunması olarak tanımlanmıştır. Sepsiste enfeksiyon varlığının dokümente edilmesi veya klinik tabloyla birlikte kuvvetli muhtemel enfeksiyonun düşünülmesi de sepsis tanısı koymak için yeterlidir (51).



Şekil 2. SIRS, sepsis ve enfeksiyon tablolarının karşılıklı ilişkileri

Ağır sepsis:

Sepsis ile birlikte en az bir organ disfonksiyonu veya doku hipoperfüzyon bulgusunun olması olarak tanımlanır. Ağır sepsis koroner yoğun bakım üniteleri dışındaki yoğun bakım ünitelerindeki en sık ölüm sebebidir (4). Bu dönemde görülen hipotansiyon sıvı tedavisine yanıt verir. Ağır sepsis tanı kriterleri Tablo 3’de belirtilmiştir.

Tablo 3. Ağır sepsis tanı kriterleri

Ağır sepsis tanımı: Sepsis tarafından tetiklenmiş doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu (enfeksiyonla birlikte aşağıdakilerden herhangi biri)	
Ü	Sepsis tarafından tetiklenmiş hipotansiyon
Ü	Yüksek laktat değerleri
Ü	Yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen 2 saatten daha fazla süre içerisinde idrar çıkışının <0.5ml/kg/st ‘ in altında olması
Ü	Akut akciğer hasarı $PaO_2/FiO_2 < 250$ (pnömoni olmadan)
Ü	Akut akciğer hasarı $PaO_2/FiO_2 < 200$ (pnömoni varlığında)
Ü	Kreatinin >2.0mg/dL
Ü	Total Bilirubin >2mg/dL
Ü	Trombosit sayısı <100.000 μ L
Ü	Koagülopati (INR>1.5)

Septik Şok:

Yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen sistolik kan basıncının (SKB) 90 mmHg’nın altında ya da ortalama arteriyel basıncı 60 mmHg’nın altında veya başlangıç değerinden 40 mmHg’dan daha fazla altında olması durumunda dolaşimsal yetmezlik anlamına gelir ve sepsisin bu dönemi septik şok olarak isimlendirilir (51).

VI.D. Sepsiste Laboratuvar/ Biyobelirteçler

Hem tanısal hem de prognostik yeterliliği açısından sepsis ile ilgili 80’den fazla biyolojik belirteç (Örneğin; C-reaktif protein, İnterlökin-6, Prokalsitonin, Protein C, Sitokinler, TNF- α , Anjiyopoietinler, Mikro-eritrosit sedimentasyon, CD64) araştırılmıştır (52). Genel olarak bu belirteçlerin saptanması artan morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bunların rutin olarak laboratuvarlarda bulunmamaları, test sonuçlarının uzun sürede çıkması, standardize edilmemiş testler olmaları ve cut off değerlerinin belli olmaması pratikte kullanılarını sınırlandırmaktadır.

Sepsiste proinflatuvar belirteçler; Prokalsitonin ve CRP sepsisin tanı ve tedavisinin takibinde en sık kullanılan ve uluslararası klavuzlarda kullanımı önerilen biyobelirteçleridir (8,18,52).

C-Reaktif protein (CRP): *S. pneumoniae*'nin C polisakkariti ile birleştğinde çöken ve inflamasyona yanıt olarak karaciğerden sentezlenen bir glikoproteindir (66). Enfeksiyon sonrası yaklaşık 6-8 saat içinde salgılanmaya başlar, 24-48 saat sonra en yüksek seviyesine ulaşır. Yarılanma ömrü 4-7 saattir (61). CRP üretimi için major uyaran IL-6'dır (62). Başta enfeksiyon olmak üzere yaralanma, cerrahi, travma, tümör, doku nekrozu, hipoksi ve kolestaz gibi inflamasyon ve ateş durumlarına yanıt olarak karaciğerden sentezlenir.

Yapılan çalışmalar yenidoğan sepsisinde CRP duyarlılığının % 75-93, özgüllüğünün ise % 62-95 arasında değiştiğini göstermektedir (63,64). CRP düzeyi tek başına neonatal bakteriyel enfeksiyonların tanısında erken belirleyici olarak tavsiye edilmemektedir. CRP daha çok antimikrobiyal tedaviye yanıtın ve tedavi süresinin değerlendirilmesinde faydalı ve güvenilir bir testtir (65).

CRP viral ve bakteriyel enfeksiyonlar arasında ayırım yapabilmektedir (67). Çok sayıda çalışmada sepsis tanısında CRP'nin yüksek duyarlılık ve özgüllüğü bildirmiştir (68,69,70). YBÜ hastalarında, hastaneye yatırıldığında yüksek serum CRP konsantrasyonları artan organ yetmezliği ve ölüm riski ile ilişkilidir (71). Ancak başka çalışmalar CRP düzeylerinin sepsis hastalarında sağkalımın göstergesi olmadığını ortaya koymuştur (72,73,74).

Prokalsitonin (PCT): PCT ilk olarak 1993 yılında sepsis tanısı için tarif edilmiştir (78). Moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kilodalton olan, 116 aminoasit içeren polipeptid yapıda bir hormondur. Biyolojik etkinliği ve enflamasyonda diğer sitokinlerle birlikte nasıl görev yaptığı kesin olarak bilinmemektedir. PCT üretiminin en güçlü uyarıcısı endotoksin ve TNF- α 'dır (75). Esas üretim yeri tam olarak bilinmemekle birlikte septik hastalarda tiroid haricinde, karaciğerden veya akciğerdeki nöroendokrin hücrelerden başta olmak üzere birçok dokuda üretildiği sanılmaktadır (76,77). Düzeyi endotoksin verilmesinden 4-6 saat sonra yükselmeye başlamakta, 6-8. saatte de pik yapmaktadır. Yarılanma süresi uzundur (25-30 saat).

Sağlıklı bireylerde, PCT serum konsantrasyonları 0.1 ng/ml'nin altındadır. PCT'nin sistemik bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda yükseldiği ancak enfeksiyon dışı inflamatuvar olaylar ve viral enfeksiyonlarda yükselmediği gösterilmiştir (79). 2011 yılı itibaren sepsiste bir biyolojik belirteç olarak PCT'nin etkinliğini değerlendiren 46 çalışma yayınlanmıştır (79). Sepsis tanısında ve prognozunda bir biyolojik belirteç olarak PCT'nin değeri biraz karışıktır

(80), öneri başlangıçtaki PCT düzeylerinin tanısasal olarak güvenilir olmadığı, fakat seri PCT konsantrasyonlarının sepsis sonuçlarının izlenme değeri olabileceğidir (79,81).

PCT klerensi kavramı septik hastalarda potansiyel bir prognostik belirteç olarak incelenmiştir. Bu bağlamda, çalışmalarda hem ağır sepsis hem de septik şok hastalarında hayatını kaybedenlere oranla sağkalanlarda PCT klerensinde belirgin bir iyileşme bildirilmiştir (81,82,83). Bu nedenle, PCT klerensinin hasta sonucunun bir göstergesi olabileceği ve hastanede kaldığı sürece seri PCT ölçümlerinin hasta sonuçlarını iyileşme şansını arttırmak için tedavi planlamasında yardımcı olabileceği düşünülmüştür. PCT düzeylerinin sepsis ile steril enflamasyondan kaynaklanan SIRS arasında ayırt etme potansiyeli olduğu öne sürülmüştür (84).

PCT rehberliğinde verilen tedavi aynı zamanda YBÜ hasta popülasyonunda mortalite oranını artırmadan antibiyotik kullanımını azaltabilir (85). YBÜ'inde tedavi edilen ağır sepsis hastalarına uygulanan standart tedaviye göre PCT tedavinin etkisini araştırmak amacıyla, ağır sepsis veya septik şok tablosundaki toplam 1075 hastayı kapsayan yedi çalışmanın meta-analizi yapıldı (86). Bu meta-analizde PCT düzeylerinin kullanıldığı ağır sepsis tedavisinde rehberlik yapacak hiçbir tedavi algoritmasının bu hasta popülasyonunda iyi bir şekilde oluşturulmamış olduğu sonucuna varıldı. Ayrıca analize dahil edilen çalışmalar arasında tedavi algoritmaları önemli ölçüde farklılık gösterdiğinden, terapötik kararlara yol gösterecek PCT düzeyleriyle ilgili güvenilir cut-off değerlerinin tanımlanması gerektiği de kaydedildi (87).

Sitokinler: Artmış sitokin seviyesi inflamatuvar sürece karşı oluşan konakçı cevabıdır. Sitokinler, makrofaj, lenfosit ve endotelial hücrelerden salınan glikoproteinlerdir. Yarılanma ömürleri kısadır. Sistemik inflamatuvar yanıt gelişiminde proinflamatuvar (IL-6, TNF- α , interferon gama, IL-1) ve antiinflamatuvar sitokinler (IL-4,IL-10) arasındaki denge, klinik belirtilerin ortaya çıkmasında önemlidir (Resim 4) (88,89).

Anjiyopoietinler: Sepsiste, anjiyopoietinler vasküler sızıntı, inflamasyon, ve mikrovasküler endotel parçalanmasıyla ilişkilendirilmiştir. Anjiyopoietinler (Ang-1 ve Ang-2) endotel hücre aktivasyonunda antagonistik faktörlerdir. Ağırlıklı olarak kanser gibi proliferatif hastalıklarda çalışılırken (90), aynı zamanda enflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (91).

Ang-1ve Ang-2 düzeyleri sepsiste olası bir prognostik biyobelirteç olarak incelenmiştir. Ricciuto ve ark. hastaneye geldiğinde hastanın düşük Ang-1 düzeylerinin kötü

sonuçlarla ilişkili olduğunu ve 28 gün boyunca mortalitenin önemli bir göstergesi olduğunu, oysa Ang-2 düzeylerinin organ disfonksiyonu ve hasar yanısıra hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (92). Bir başka çalışma hastaneye yatırıldıkta sonraki ilk bir saat içinde enfeksiyon şüphesi olan hastalarda yüksek Ang-2 düzeylerini belirlemişlerdir (93). Ayrıca Ang-2 düzeylerinin aynı zamanda tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve IL-6 düzeyleriyle korelasyon gösteren konsantrasyonlarda sepsis ve ağır sepsis arasında ayırım yapabildiğini ortaya koymuştur (94).

Tümör nekrosis faktör-alfa (TNF- α): Aktive makrofajlardan, T-lenfosit ve natürel killer hücrelerinden lipopolisakkarit uyarısı ile salgılanan inflamatuvar bir sitokindir. TNF- α 'nın yarı ömrü oldukça kısadır. Yapılan birçok hayvan deneyinde hipotansiyon, asidoz, kapiller sızıntı ve akciğer ödemi ile akciğer ve böbrekte hemorajik lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir (75,95).

İnterlökin-6 (IL-6): Doku hasarı ve inflamasyona cevap olarak monosit, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından salınan bir sitokindir. Yarı ömrü kısa olduğu için dolaşımdan erken kaybolmaktadır (96,97).

İnterlökin-8 (IL-8): Enfeksiyona cevap olarak monosit, makrofaj ve endotel hücreleri tarafından salgılanmaktadır. En önemli fonksiyonu nötrofilleri aktive etmek ve kemotaksisi uyarmaktır. Duyarlılığı % 80'den fazla, özgüllüğü ise %100'e yakındır (96,97).

Mikro-eritrosit sedimentasyon: Coombs pozitif hemolitik anemiler ve fizyolojik sarılık gibi non-enfeksiyöz durumlarda düzeyi artmış bulunabilir. Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda düzeyi genelde artmasına rağmen hastalığın başlangıcında çoğunlukla normal düzeydedir (95).

Hücre yüzey belirteçleri: İnflamatuvar hücreler bakteriler veya bakteri ürünleri tarafından uyarıldıktan sonra önemli miktarlarda spesifik yüzey antijenleri ortaya çıkar. Bu belirteçlerden nötrofil CD11b, CD64 ve CD14 erken ve geç sepsis tanısında yararlıdır (98).

Laktik asidoz: Orta seviyedeki bir laktat artışı (2-5 mmol/l) erken doku hipoksisinin göstergesi olup kritik hastalarda hipermetabolik durumu yansıtmakta, belirgin bir laktat artışı ise (>5 mmol/l) arteriyel pH'ı azaltarak asidoza neden olabilmektedir (18,99).

Sepsis tanı ve tedavi takibinde yeni belirteçler;

İskemi Modifiye Albümin: İnsan serum albümini 585 aminoasit içeren, 66.5 kilodalton ağırlığında, yapısında karbonhidrat olmayan ve fizyolojik Ph'da negatif yüklü globüler yapıda bir proteindir (100,101). Kanda en fazla miktarda bulunan protein olan albüminin başlıca işlevi plazma kolloid basıncını korumaktır. Albümin aynı zamanda serbest yağ asitleri, fosfolipidler, metal iyonları, ilaçlar, hormonlar ve bilirubin gibi birçok bileşiğin taşınmasında da rol alır.

Albüminin yapısal bilgileriyle ilişkili hala eksik kalan bilgiler olmasına rağmen dört ayrı metal bağlanma bölgesi tanımlanmıştır. Bunlardan bir tanesi ATCUN olarak isimlendirilen ve albüminin N-terminal bölgesinde Cu^{2+} ve Ni^{2+} için ana bağlanma bölgesidir. Albüminin N-terminal bölgesinin aminoasit dizilimi N-Asp-Ala-His-Lys şeklinde olup bu bölgeye Cu^{2+} ve Ni^{2+} dışında kobalt gibi geçiş elementlerinin de bağlanabildiği gösterilmiştir. Bar-Or ve arkadaşları miyokard iskemisi sırasında albüminin N-terminal bölgesinde meydana gelen değişikliklerle albüminin kobalt bağlama yeteneğinin azaldığını tespit etmişler ve bundan yola çıkarak albumin kobalt bağlama testini geliştirmişlerdi (101).

İMA seviyeleri Bar-Or ve arkadaşlarının tariflediği ve Food and Drug Administration (FDA) tarafından da onaylanan kolorimetrik bir test ile ölçülmektedir. Albuminin kobalt bağlama testi (ACB: Albumin Cobalt Binding) kantitatif olarak İMA'yı insan serumunda ölçen testtir (102,103). Seruma eklenen kobalt İMA'nın NH_2 terminali tarafından bağlanmaz, geride kalan serbest kobalt ise seruma eklenmiş olan dithiothreitol ile reaksiyona girer ve iskemisi olan hastaların serumunda koyu bir renk alır. Kolorimetrik bir ölçüm yöntemidir (104).

Serum elde etmek için örnekler katkısız jelli tüplere alınmalıdır. İMA için serum stabilitesi oda sıcaklığında ve 4 °C'de 2 saat olarak belirtilmiştir. Dört saat bekleme süresinden sonra saklama sıcaklığından bağımsız olarak İMA düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Bu artışın in vitro pH değişikliği sonucu olabileceği düşünülmektedir. Jel ayırıcı bulunan tüplerde ise santrifüj sonrası bu değişikliğin daha az olduğu da belirtilmektedir. -20 °C'de saklanan örneklerde ise taze analiz edilen örneklerle göre hafif bir yükselme saptanmasına rağmen örneklerin bu koşulda saklanıp analiz edilmesi uygundur. 2 g/ dl altında

ve 5.5 g/ dl üzerinde albümini olan hastalarda ölçülen İMA değerlerinin hatalı yoruma neden olabileceği belirtilmiştir(104).

Serum albüminin İMA'ya dönüşümünde öngörülen mekanizmalar; hipoksi, asidoz, superoksit radikal hasarlanması, membran bozulması serbest demir ve bakıra maruz kalma gibi durumları kapsamaktadır (104). Bakır ve demir kanda normalde fizyolojik olarak oldukça bol bulunan moleküllerdir ve dolaşımda transferrin, albümin, seruloplazmin gibi taşıyıcılarına bağlı olarak ya da intrasellüler ortamda serbest olarak bulunurlar. Vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra intrasellüler ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler bağlandıkları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınarak serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir. Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri sonucunda reaktif oksijen zararlı ürünleri meydana gelir (105).

İMA'nın oluşum mekanizmalarından biri; sınırlandırılmış iskeminin oluşturduğu asidozdur. Asidik ortam dolaşımdaki protein ve peptidlerin zayıf bağlanma bölgelerinden Cu^2 salınımı ile sonuçlanır. Askorbik asit gibi indirgeyici bir ajan varlığında serbest Cu^2 , Cu^1 'e dönüşür. Cu^1 daha sonra Cu^2 oluşturmak üzere oksijen ile tepkimeye girer ve superoksit serbest radikalleri oluşur. Ortamda bulunan superoksit dismutaz superoksit radikalini H_2O_2 'ye dönüştürür. Bu üründe daha sonra katalaz ile yıkılır. Salınan Cu^2 iyonları albüminin N-terminal bölgesine sıkıca bağlanır. Cu^2 bağlı albümin, serbest OH^- radikalleri tarafından hasara uğratılır ve İMA oluşur (106).

Bu şekilde İMA oluşumu teorik olarak kabul edilse bile deneysel olarak gösterilememiştir. Kobaltın albümine bağlanması ile ilgili yapılan fizikokimyasal çalışmalar sonucu kobalt için iki tanesi N-terminal bağlanma bölgesinden daha yüksek aviditeye sahip üç bağlanma bölgesi tanımlanmıştır. Başka bir öngörüye göre albümine yağ asidi bağlanması kobalt bağlama bölgesi üzerinden negatif allosterik etkileşimle olmaktadır (106). Miyokard iskemisi sonucu olarak yağ asitlerinin salınımındaki artış ile birlikte albümine bağlanan yağ asit miktarı artmakta ve albüminin kobalt bağlama yeteneği azalmaktadır.

Bar-Or ve arkadaşlarının PTCA'yı (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) geçici miyokardiyal iskemi modeli olarak kullanarak yaptıkları çalışmada PTCA yapılan 41 hastada girişim öncesi, girişimin hemen sonrası, girişimden 6 saat ve 24 saat sonrasında elde

edilen serum örneklerinde İMA düzeylerine bakılmıştır. 34 hastanın işlem sonrası İMA değerleri artarken 6 ve 24 saat sonunda bakılan İMA değerleri başlangıç seviyelerinde bulunmuştur. Benzer olarak Sinha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elektif PTCA yapılan 19 hastanın girişim öncesi, girişim sonrası, girişimden 30 dakika sonrası ve 12. Saatte alınan kan örneklerinde 18 hastanın girişimin hemen sonrasında ve 30. Dakikada İMA düzeylerinin arttığı ve 12. Saatte normale döndüğü tespit edilmiştir (100). Bu çalışmada dikkati çeken bir husus da, İMA için erken yükselen bir belirteç olması, bunun sonucu olarak da iskemiye belirlemede kullanılan birçok belirteç gibi saatlerce beklemeyi gerektirmemesidir. 6-10 dakika gibi bir sürede yükseldiği gözlenmiş olup, erken süreçte başvuran hastaların tanılmal süreci için katkı sağlayabileceği öngörülmüştür.

İMA'nın normal değerlere gelmesi ile ilgili 6 saatin yeterli olduğunu belirten çalışmalar olmasına rağmen, başka bir çalışmada ise Perkütan koroner girişim sonrası ST elevasyonlu miyokard infarktüsü gelişen hasta grubunda 2,5 saatte normale geldiği gösterilmiştir. İMA'nın klirensi ile ilgili olarak, albumin yapısındaki değişimler reversibl olabilir (107). Albumin eski yapısına dönebilir (serbest radikallerin temizlenmesi ile iskemi öncesi döneme) ya da dolaşımdan değişikliğe uğramış albumin temizlenebilir. Sonuçta ortalama 12-14 saat gibi bir sürede normale dönebilir.

İMA'nın çıkış noktası ve ilk klinik çalışmaları iskemi ve özellikle myokard iskemisine odaklanmış olsa da, İMA iskeminin spesifik belirteci değildir. İMA'nın oluşumu çoğunlukla sadece miyokardiyumu etkileyen değil, diğer organları da etkileyen oksidatif strese bağlıdır. Bu nedenle İMA, karaciğer sirozu, akut enfeksiyonlar ve maligniteler gibi serbest radikallerin olduğu diğer durumlarda da artar. İskemiden hemen sonra artması yanında, yüksek negative prediktif değer ve duyarlılığa sahip olduğunun bildirilmesi, bu testi myokard hasarının tanı ve tedavisinde oldukça yararlı bir biyokimyasal parametre durumuna getirmektedir. Hjortshøj ve arkadaşlarının AKS şüphesiyle başvuran 107 olguyu çalışmaya aldılar, AKS son tanısı için başvurudaki İMA'nın duyarlılığı % 86, özgüllüğü % 49 idi ve negatif prediktif değer % 88 idi (112).

Literatür incelendiğinde İMA ile ilgili çalışmaların bu yönde bir eğilim gösterdiği görülmektedir. Ancak mezenter iskemisi (108), iskemik inme (109), ekstremiteler iskemisi (110), sistemik sklerozis (111), derin ven trombozu gibi durumlarda da İMA'nın tanılmal sürece katkı sağlayabileceği gösterilmiştir. Hatta, maraton koşucularında ağır egzersizden 24-

48 saat sonra bile yükselebileceğini gösteren çalışmalar vardır (104).Türedi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, İMA'nın pulmoner emboli tanısını dışlamada alternatif bir markır olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada spiral bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile pulmoner emboli tanısı konmuş 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü kişide İMA düzeylerine bakıldığında, pulmoner emboli grubunda İMA seviyeleri sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (19).

İskeminin düzelmesine sekonder olarak serbest radikallerin azalması veya albümindeki yapısal değişikliğe bağlı olarak klirensin hızlanması ile İMA normal düzeyine iner (113).

VI.E.Sepsiste Tedavi

Sepsiste tedavi; altta yatan enfeksiyonun eradikasyonunu, doku hipoperfüzyonun düzeltilmesini, organ fonksiyon bozukluklarının önlenmesini içeren çokyönlü tedavi şeklindedir. Enfeksiyon varlığından şüphe edildiğinde ilk yapılması gereken kültürlerin alınması ve erken profilaktik antibiyotik tedavisinin başlanmasıdır. Toplumdan kazanılmış sepsis olgularında en sık etkenler *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*'dur. Nozokomiyal sepsiste ise en sık; *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokok, *Enterococcus* türleri, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida* türleri etkindir (114).

Ağır sepsis/septik şokun bir hedefe yönelik hemodinamik resüsitasyonu, miyokardiyal oksijen tüketiminde ani artışlardan (örn, taşikardi) kaçınırken ve koroner perfüzyon basıncının devamını sağlarken ön yük (hacim), arteryük (kan basıncı) ve kontraktilitenin (atım hacminde) değiştirilmesi yoluyla etkili doku perfüzyonu için sistemik oksijen dağıtımının yeniden yapılanmasına sistematik bir yaklaşımı içerir.

Sepsiste uygun ve erken başlanan antibiyotik tedavisinin mortaliteyi azalttığını gösterilmiştir (115). Ampirik antibiyotik tedavisi için doku penetrasyonu iyi olan bir veya daha fazla antibiyotik seçilmeli; antibiyotik seçimi toplum ve hastanedeki duyarlılık tipine göre yapılmalıdır. Yapılan tedavi, 48-72 saat sonra değerlendirilmeli, hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre tedavi süresi belirlenmelidir (116). Hastaya antibiyotik tedavisi başlanırken bir yandan da enfeksiyon kaynağının kontrolü yapılmalıdır.

Tespit edilen enfekte sıvının drenajı, enfekte dokunun debridmanı ve enfeksiyon kaynağı olan cihaz ve yabancı cisimlerin çıkartılması tedavinin başarısı açısından oldukça

önemlidir. Enfeksiyon kaynağını ortaya çıkarmak için radyolojik tetkiklerden yararlanılmalıdır. Antibiyotik tedavisi tek başına yeterli değildir, bozulan doku hipoperfüzyonun en kısa zamanda sıvı resüsitasyonu ile düzeltilmesi gerekir. Dolaşımı ve doku oksijenizasyonu yeterli olmayan bu hastalarda; sıvı tedavisi ile kardiyak outputu optimal düzeye getirmek, doku oksijenizasyon gereksinimini karşılayabilir. Hipoperfüzyonunu düzeltmek için başlangıçta, sol ventrikül önyüğü dolayısıyla atım volümü artırılmalıdır. Sıvı tedavisi; doku perfüzyon bozukluğu bulguları gözlemlendiğinde vakit kaybedilmeden başlanmalı ve hemodinamik monitörizasyon ile tedavinin etkinliği değerlendirilmelidir. Tedavide; sıvı resüsitasyonunun gerekip gerekmediği veya ne kadar sıvı verilmesi gerektiği önyüğün bilinmesi ile mümkündür. Önyük yani sistol öncesi gerilme; diyastol sonu hacimle oranlıdır (117).

YBÜ'deki ağır sepsis/septik şoklu hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda oksijen dağıtımını artırmanın sonuçta herhangi bir avantajı bulunmamıştır (118,119). Bu çalışmalarda yer alan hastaların, çalışmayla ilgili girişimler öncesinde YBÜ'deki kalış süreleri ve hastalığın başlangıcı ve tanı konma zamanları belirtilmemiştir. Dolayısıyla, bu çalışmalarda ya başlangıçta oluşan hasarın düzeltildiği ya da refrakter şok tablosuna ilerlemiş hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması potansiyel karıştırıcı olabilir. Bundan başka, bu çalışmalarda terapötik müdahalelerden kaynaklanan olumsuz etkilerle sonuçlanmış olabilecek olağanüstü hemodinamik hedefleri incelemeyi amaçlayan stratejiler kullanılmıştı (120).

Son zamanlarda, ağır sepsis/septik şok tablosundaki AS hastalarında normal fizyolojik parametrelere doğru erken hemodinamik resüsitasyon ya da erken amaca yönelik tedavi ile ilgili bir çalışma yapılmış ve mortalitede önemli bir azalma kaydedilmiştir Erken amaca yönelik tedavi hemodinamik optimizasyon ve genel doku hipoksisinin hastalık ortaya çıktıktan sonraki ilk 6 saat içinde çözülmesine yönelik bir algoritmik yaklaşımdır (2).

Dokulara oksijen dağıtımı ve tüketimi arasında bir denge sağlamak için önyük, ardyük, oksijen içeriği ve kontraktiletiyi optimize ederek normal oksijen dağıtımını hedeflemektedir (121). Özellikle hastalara şu şekilde tedavi uygulanır. Santral venöz basıncının 8 ile 12 mmHg arasında olması için kristaloid veya kolloidlerden biriyle sıvı resüsitasyonu yapılır, ortalama arter basıncının (OAB) 65 ila 90 mm Hg arasında olması için vazoaaktif ajanlar verilir, hematokrit seviyesinin % 30'dan yukarıda tutmak için kan transfüzyonu yapılır, inotrop ajan tedavisi ve sürekli santral venöz oksijen satürasyonu ile ölçümüyle izlenerek % 70'den daha yüksek bir ScvO₂ elde etmek için entübasyon, sedasyon

ve gerektiğinde paralize edilir (2). River ve ark. YBÜ'e transfer edilmeden önce AS'de standart resüsitasyon ya da hedefe yönelik erken tedavi almak üzere rasgele ayrılan, bolus şeklinde sıvı verildikten sonra hipotansiyonu gelişen, serum laktat seviyesi 4 mmol/L veya daha yüksek olan 263 enfeksiyon hastasında hedefe yönelik erken tedavinin etkinliğini incelemişlerdir (2).

AS'deki ilk 6 saat içinde, hedefe yönelik erken tedavi grubuna kontrol grubuna göre çok daha fazla miktarda sıvı verildi. Eritrosit süspansiyon transfüzyonu yapıldı ve inotropik ajan (örn, dobutamin) önemli ölçüde verildi. Birincil sonuç değişkeni olan hastanede mortalite oranı kontrol grubunda % 46.5 buna karşı hedefe yönelik erken tedavi grubunda % 30.5 idi. Hedefe yönelik erken tedavi aldıktan sonra YBÜ'indeki 6-72 saat sırasında, kontrol grubuna kıyasla tedavi alan hastalarda belirli düzeyde daha yüksek ScvO₂ ve pH, daha düşük laktat düzeyi ve baz açığı vardı (2).

İnvazif monitörizasyon/izlem ile sıvıların optimal titrasyonu ve vazoaaktif tedavi çok daha objektif bir şekilde yapılabilir. Santral venöz erişim santral venöz basıncın ve ScvO₂'nin ölçümüne olanak sağlar. Rivers ve arkadaşlarının çalışmalarında kullandıkları gibi bir fiberoptik santral venöz kateter kullanılarak ScvO₂ sürekli bir şekilde ölçülebilir. ScvO₂ ayrıca aralıklarla santral venöz gaz basınç örnekleri alarak da ölçülebilir, örneklemenin sıklığına, hastanın stabilitesine ve tedavilerin değiştirilebilme hızına göre, sürekli izleme karşı makul bir seçenek olabilir (122).

Sepsiste düşük ScvO₂ değerleri dokulara oksijen sunumunun yetersiz olduğunu gösterir ve genelde ScvO₂ değeri düşük veya normaldir. ScvO₂ değerleri tüm hemodinamik verilerle birlikte değerlendirilmelidir. Normal ya da yüksek değerler, yeterli resüsitasyonu göstermeyebildiği gibi, düşük değerler dokulara oksijen sunumunun arttırılmasını sağlayacak tedavinin bir an önce başlaması gerektiğini gösterir (123). Kardiyak output birim zaman başına kalbin pompaladığı kan hacmidir ve atım hacminin kalp hızıyla çarpılmasıyla hesaplanır. Yeterli doku perfüzyonunun sağlanması için kardiyak outputun belirli bir seviyede olması önemlidir(2).Sepsiste sıvı monitörizasyonunun önemi; aşırı sıvı yüklenmesini, yetersiz sıvı verilmesini önlemek, kardiyak outputu optimal düzeye tutmak, dolayısıyla dokuların oksijenizasyon ihtiyacını gidermektir. Sıvı monitörizasyonunu içeren EHYT protokolünün uygulanması ile daha az şiddetli organ disfonksiyonu geliştiği gösterilmiştir (2).

Sepsiste sıvı resüsitasyonunda, önemli olan hangi sıvının kullanıldığından çok kullanılan sıvı miktarıdır. Kristaloidler, kolloidlerle aynı yanıtı elde etmek için kolloidlere

göre daha fazla miktarda uygulanır. Yine kristalloidler ekstravasküler alana kaçacağı için, ödeme yol açma riskleri vardır. Kolloid ve kristalloidlerin karşılaştırıldığı 6997 hastayı içeren randomize kontrollü bir çalışmada; kristalloid veya kolloid arasında mortalite yönünden fark saptanmamıştır. Septik şok hastalarında albümin ve Hidroksi Etil Starch solüsyonlarıyla yapılan tedavide; jelatin ve laktatlı ringer solüsyonları ile yapılan tedaviye göre daha yüksek kalp debisi, oksijen sunumu ve daha düşük laktat seviyelerinin ölçülmüş ancak sıvı seçiminin sonucu etkilemediği gösterilmiştir. Günümüzde kristalloid veya kolloidlerin birbirlerine üstünlüğü olmadığı kabul edilmiştir (124).

İnatçı hipotansiyonda veya santral venöz basınçtan bağımsız 20-40mL/kg kristalloid hacim yüklemesinden sonra OAB 65mmHg'dan düşükse vazopresörler uygulanmalıdır. Hipotansiyon olduğunda, tek başına sıvılarla organ perfüzyonu sağlanamaz. Mevcut veriler bir vazopresörün diğerine karşı üstünlüğünü açık şekilde desteklememektedir (125). Sıvı resüsitasyonu ve monitörizasyonunu içeren algoritma bağımlı çalışmalarla sepsiste önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Septik şok hastalarında sıvı resüsitasyonun, dolma basınçlarını takip etmek kaydı ile 20-30 dakikada 500-1000 ml kristalloid veya 300-500 mL kolloid verilmesi şeklinde olması önerilmektedir (126). Sıvı resüsitasyonu ile yeterli kan basıncı sağlanamayan, sıvı resüsitasyonuna rağmen yaşamı tehdit eden hipotansiyonu olan hastalarda, santral venöz basınç hedef düzeyine ulaşılmasına rağmen hasta hala hipotansifse (OAB<65 mmHg) vazopressör bir ajan verilmelidir. Vazopressör dozu OAB 65-70 mm Hg civarında tutulacak şekilde ayarlanmalıdır (127).

Septik şokta hipotansiyonun düzeltilmesinde ilk seçilecek ajan norepinefrin veya dopamindir. Norepinefrin daha güçlüdür ve hipotansiyonun düzeltilmesinde daha etkin olabilir. Dopamin sistolik fonksiyonu sınırdaki hastalarda yararlı olabilir ancak daha fazla taşikardi yapar ve aritmojenik etkisi görülebilir. Ciddi sepsiste böbrek korunmasına yönelik düşük dozda dopamin kullanılması önerilmemektedir. Norepinefrin ve dopamine yeterli cevap alınamazsa epinefrin kullanılabilir (128).

Sepsiste; gelişen miyokardiyal disfonksiyonu; kardiyak debi artışı ile kompanse etmeye çalışılır. Ancak dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda bu artış olamayacak ve düşük kardiyak debi miyokardiyal depresyonu daha da arttıracaktır. Miyokard disfonksiyonu; yüksek kardiyak dolum basınçları ve düşük kardiyak output ile desteklenmişse inotrop ajan verilebilir. Hastalarda OAB, santral venöz basınç ve oksijen saturasyonu hedef düzeye ulaştığı halde santral venöz kan gazı değeri % 70'in altında ise taşınan oksijen kapasitesini artırma

amacı ile eritrosit süspansiyonu verilmeli, hematokrit değeri % 30'un üzerine çıkarılmalıdır (129).

Dobutaminde sepsis hastalarında önerilir ancak son yıllarda artmış miyokard O₂ tüketimine neden olması, tolerans gelişim sıklığı, beta blokerlerle birlikte kullanıldığında inotropik etkinin belirgin azalması nedeni ile kullanımı azalmıştır. Fosfodiesteraz inhibitörü olup vazodilatör ve inotropik etkili levosimendan'ın septik hastalarda kullanımıyla ilgili araştırmalar artmıştır. Dobutaminle kıyaslandığında levosimendan'ın pulmoner arter oklüzyon basıncını daha fazla düşürdüğü, kardiyak indeksi, idrar çıkışını ve gastrik mukozal perfüzyonu arttığı saptanmıştır (128).

Sepsise karşı fizyolojik yanıt kortizol gibi stres hormonlarının artan düzeyidir. Septik şoktaki bazı hastalarda adrenal rezervi yetersizdir, adrenokortikotropik hormon veya kortikotropin salgılayıcı hormon ile değerlendirildiğinde yetersiz yanıt şeklinde kendini gösterir (130). Sıvıya dirençli septik şok hastalarında, mekanik ventilasyon uygulananların % 56-77'inde, 250µg adrenokortikotropik hormon verildikten 1 saat sonra serum kortizol düzeyinde 9 µg/dL veya daha az bir artış olması şeklinde tarif edilen relatif adrenal yetmezlik vardır. AS ortamında yapılan bir çalışma hemodinamik olarak stabil olmayan, vazopresöre-bağımlı hastaların % 19'unda adrenal yetmezlik olduğunu göstermiştir (131,132).

Kortikosteroidlerin septik sokta yüksek dozda kullanımlarının mortaliteyi azaltmadığı, aksine sekonder enfeksiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (123). Uluslararası 499 hasta üzerinde yapılan çok merkezli randomize bir çalışmada; mortalite üzerinde steroidlerin yararı olmadığı, steroidlerin, şoku sadece erken dönemde geri çevirdiği gösterilmiştir (134).

Sepsiste antibiyotik tedavisi, sıvı resüsitasyonu ve steroid tedavisi yanında glisemik kontrolün sağlanmasının da önemi büyüktür. Glisemik kontrolün endoteli koruduğu, sistemik inflamasyonda azalma oluşturduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak 2009 yılında yoğun bakım ünitesinde tedavi gören 6.104 hasta üzerinde yapılan NICE-SUGAR çalışmasında yoğun insülin tedavisinin; hastanede kalış süresini, mekanik ventilasyonda kalma süresini etkilemediği gösterilmiştir (134). Çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış; yoğun insülin tedavisi alan grupta kan şekeri 81-108 mg/dl arasında tutulurken konvansiyonel grupta kan şekeri 180 mg/dl altında tutulmuştur. Çalışmanın sonunda 90 günlük mortalitenin yoğun insülin tedavisi alan grupta daha yüksek olduğu gösterilmiştir (134).

Sepsiste çoğu zaman akciğer hasarı mevcuttur. Mekanik ventilatörde takip edilen hastalarda; yüksek plato basınçlarına (>30 cm H₂O) yol açacak yüksek tidal volümlerden (>6

ml/kg) kaçınılmazdır. Gerekirse bu değerleri düşük düzeyde tutmak için hiperkapniye izin verilebilir ancak ekspirasyon sonu akciğer kollapsını önlemek için pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) uygulanmalıdır. Ventilatördeki hastalarda; ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesi için kontraendikasyon yoksa yatak bası 30° yükseltilmelidir. Ventilatörden ayırma “weaning”, spontan solunum deneme protokolleri, ekstübasyon kriterlerine uygun olarak yapılmalıdır. Ağır sepsisteki tüm hastalara stres ülser profilaksisi ve kontraendikasyon yoksa derin ven trombozu profilaksisi uygulanmalıdır (136).

Erken Hedefe Yönelik Tedavi:

Sepsis kılavuzlarındaki protokolleri algoritma içerisinde uygulamanın mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir (2,135). Protokollere dayalı yaklaşım özellikle sepsis’in erken döneminde önemlidir. Protokoller hasta acil servise başvurduğu andan itibaren başlanarak zaman kaybetmeden uygulanmalıdır. Bu paketler üzerinde yapılan bir araştırmada, ilk altı saatlik pakete uyum sağlayan hastalarda ölüm oranı % 23 iken, kontrol grubunda % 49, yirmidört saatlik uygulamada ise; ölüm oranları protokol grubunda % 29 iken, kontrol grubunda % 50 olarak bulunmuştur. Rivers ve arkadaşlarının 263 ağır sepsis olgusunda yaptığı çalışma sepsis tedavisinde büyük ses getirmiştir. Rivers ve arkadaşları acil servise başvuran ağır sepsis ve septik şok hastalarına; başvuru sonrası ilk altı saatlik sürede sıvı replasmanı, eritrosit transfüzyonu ve inotropik ajan kullanımını içeren erken hedefe yönelik tedavi protokolü uygulamışlardır (2).

Çalışmada süperior vena cava oksijen saturasyonunun % 70 altında olduğu değerlerde, oksijen sunumu ile tüketimi arasındaki dengede bozukluk olduğu kabul edilmiş yani doku hipoksisi olduğu varsayılmıştır. Yeterli santral venöz basınca ulaşıldığı halde eğer halen $ScvO_2 < \%70$ ise EHTY protokolü tekrar uygulanmıştır. Eğer hematokrit değerleri % 30’un altında ise hastalara bu değerlerin üzerine çıkacak şekilde eritrosit transfüzyonu verilmiştir. Eritrosit desteğine rağmen hala $ScvO_2 < \%70$ ise inotropik tedaviye başlanmıştır. Çalışmanın sonunda EHYT uygulanan hastalarda 28 günlük mortalitenin % 16 oranında düştüğü bildirilmiştir.

Hekimlerin sepsisin erken teşhisi ve tedavisi hakkında bilgilendirilmeleri önemlidir. Yoğun bakım sorumlu hekimlerinin bu konuda bilgilendirilmesi ile sepsisli hastaların yaşam sürelerinin arttığı gösterilmiştir. Avrupa ve Amerika’da randomize olarak seçilen yoğun bakım sorumlu hekimleri ve çalışma zamanının en az % 50’sini yoğun bakımda geçiren 1058

klınisyen ile çalışma yapılmıştır. Çalışmaya katılan hekimlere telefonda sepsis ile ilgili soru sorulmuş ve hekimlerin % 67'sinin sepsisin yayınlanmış uzlaşı tanı kriterlerini tanımlayamadıkları gösterilmiştir. Kompleks bir hastalık olan sepsiste hastaların teşhisi geciktiği için tedavide de geç kalınmaktadır (138).

Trzeciak ve arkadaşları erken hedefe yönelik tedavi uygulanan 22 septik şok hastasını retrospektif olarak incelemiş; bu hasta grubunu yine aynı hastanede daha önceki yıllarda standart tedavi uygulanan septik şok hasta grubu ile karşılaştırmışlardır. Erken hedefe yönelik tedavi uygulanan hasta grubunda toplam hastanede yatış süresi 4 gün daha kısa olup, ölüm oranı ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da % 25 daha düşük olarak saptanmıştır. Kortgen ve arkadaşları yoğun bakımda izlenen 30 sepsis hastasını; konvansiyonel yöntem kullanılan hasta grubu ile karşılaştırmış ve protokole dayalı tedavi uygulanan grupta ölüm oranını, istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlardır (10).

Micek ve arkadaşları; standardize hastane rehberine göre tedavi ettikleri 60 septik şok hastasını, konvansiyonel tedavi uygulanan diğer 60 septik şok hastası ile karşılaştırmıştır. Çalışmada konvansiyonel tedavi uygulanan hasta grubu ile karşılaştırıldığında; rehber dayalı tedavi uygulanan hasta grubuna; daha fazla sıvı tedavisi verildiği, daha erken antibiyoterapi başlandığı ve daha az vazopressör kullandığı tespit edilmiştir. Protokole dayalı tedavi uygulanan hasta grubunda diğer hasta grubuna göre ölüm oranı % 18 düşük bildirilmiştir (137).

VII. GEREÇ ve YÖNTEM

VII. A. Araştırmanın Tipi: Çalışmamız prospektif gözlemsel olgu kontrol çalışmasıdır.

VII. B. Araştırmanın Protokolü:

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındıktan sonra (06.11.2014 tarih 1770-GOA protokol numaralı 2014/34-19 karar numarası) 01.01.2015-30.06.2015 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi erişkin acil servisinde yapıldı.

VII. C.1. Çalışma grubu hastalarının belirlenmesi:

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi acil servisine yıllık yaklaşık 89.000, aylık yaklaşık 7.400 hasta başvurmaktadır. Literatürde acil serviste sepsis görülme sıklığının % 6.4 olduğunu bildiren bir çalışma örnek alınarak çalışmamıza % 5 hata payı ile % 95 güven aralığında çalışmanın yapılacağı altı aylık zaman diliminde toplam 90 hasta alınması planlandı.

Sepsis ile ilişkili 2012 surviving sepsis klavuzundaki tanımlar kullanıldı (8). Hastalar öncelikler SIRS kriterleri için değerlendirildi;

- Ateş < 36 °C veya > 38.3 °C
- Kalp hızı > 90/dk
- Solunum sayısı > 20/dk veya PCO₂ < 32 mmHg
- WBC < 4.000 veya > 12.000 veya immatüre nötrofil (bant) > %10

SIRS kriterlerinden iki veya daha fazla SIRS kriteri taşıyan hastalar enfeksiyon varlığı açısından değerlendirildi. Enfeksiyona sekonder SIRS düşünülen hastalarda ağır sepsis ve/veya septik şok kriterleri değerlendirildi. Acil servis hekimi tarafından ağır sepsis ve septik şok düşünülüp dışlama kriterlerini taşımayan hastalar, acil servis hekimi tarafından bilgilendirilmiş yazılı onamı alındıktan sonra çalışmaya alındı (Tablo 4).

Tablo 4. Septik şok kriterleri

Septik şok kriterleri; Yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen SKB'nın 90 mmHg'nın altında ya da OAB'nın 60 mmHg'nın altında ya da başlangıç değerinden 40 mmHg'dan daha fazla altında olması.	
Organ disfonksiyonu belirleyicileri	Doku perfüzyon belirleyicileri
• Arteriel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$) • Akut oligüri (idrar çıkışı $< 0.5 \text{ mL/kg/saat}$- yeterli sıvıya rağmen son 2 saattir) • Kreatininde $> 0.5 \text{ mg/dL}$ artış • Koagülasyon bozuklukları (INR > 1.5, aPTT $> 60\text{sn}$) • Trombositopeni ($< 100.000/\text{mm}^3$) • Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin $> 4 \text{ mg/dL}$) • İleus	• Hiperlaktatemi ($>1 \text{ mmol/L}$) • Kapiller geri dolumda azalma veya alacalanma/beneklenme

VII. C.2. Kontrol grubu hastalarının belirlenmesi:

Ardışık olarak hasta ile aynı cinsiyette ve yaş grubunda (yaş ± 10), sepsis dışında tanı alan ve dışlama kriterleri taşımayan hastalar kontrol grubu hastası olarak belirlendi ve yazılı hasta onamı alındıktan sonra kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmaya dahil olma ve dışlama kriterleri tablo 5'deki gibidir.

Tablo 5. Çalışmaya dahil olma ve dışlama kriterleri

Çalışmaya dahil olma kriterleri (Olgu grubu)
• Ağır sepsis ve septik şok kriterlerini karşılayan hastalar • 18 yaş ve üzerinde olan hastalar
Çalışmaya dahil olma kriterleri (Kontrol grubu)
• Aynı gün içerisinde acil serviste sepsis dışı tanı alan hastalar • Olgu grubu hastası ile aynı cins ve ± 2 yaşında olan hastalar
Çalışmadan dışlama kriterleri
• Serum albumin düzeyinin 2 g/dl altında ve 5.5 g/dl üzerinde olması (İMA ölçümlerinde interferans oluşturabileceği için) • İMA düzeyini etkileyebilecek akut veya kronik durumlar § Travma § Akut iskemik kalp hastalığı/ miyokard infarktüsü § Periferik vasküler hastalık § Mezenter iske mi § Akut iskemik serebrovasküler hastalık § Pulmoner Emboli § Kas hastalıkları tanısı olan § Karaciğer hastalığı tanısı olan § Nöbet hastaları
• Yazılı onam alınamayan hastalar

VII. C.3. Laboratuvar örneklerinin toplanması ve değerlendirilmesi:

Çalışmaya alınan “olgu grubu” ve “kontrol grubu”nda başvuru esnasında alınan rutin kan örneklerinden İMA ölçümü yapıldı. Bu kanlar merkez laboratuvarında santrifüj edilerek (3000 rpm, 15 dk) serumları ayrılacak ve iki ayrı porsiyon serum örneği eppendorf tüplere konularak analize kadar - 80°C’de saklandı. Hedeflenen olgu ve kontrol grubu sayısı tamamlandıktan sonra tüm serum örnekleri; Dokuz Eylül Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarında aynı günde çalışılarak analiz edildi. Serumda İMA kantitatif

ölçümünde Mybiosource Human ischemia modified albumin (IMA) ELISA® kiti kullanıldı (ABD). İMA düzeyleri çift antikorlu sandviç Enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile belirlendi. Mikroplak kuyuları İMA'a karşı geliştirilmiş antikor ile kaplıdır. Kuyulara örnek veya kalibratör (antijen) ilave edilir hemen ardından biyotin ile işaretli İMA antikoru eklenir. Streptavidin-Horseradish peroksidaz (HRP) ile immün kompleks oluşturulur. Bağlanmayan antikor yıkama ile uzaklaştırılır. Yıkama basamağından sonra oluşan Antikor-Antijen-Antikor-enzim sandviğine Kromojen solüsyonlar eklenir ve renk değişimi meydana gelir. Reaksiyon asidik stop solüsyonu ilavesi ile durdurulduktan sonra renk şiddeti 450 nm' de ELISA plak okuyucusunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Bilinen konsantrasyonlara karşı ölçülmüş absorbanslar ile oluşturulmuş standart eğri ile serumdaki İMA miktarı belirlenir. İMA konsantrasyonu ng/mL olarak ifade edilir. Kitin belirlemiş olduğu ölçüm aralığı ; 3 ng/mL – 600 ng/mL, alt saptama sınırı 2.2 ng/mL'dir. Üretici firmanın belirttiği gün içi ve günler arası tekrarlanabilirliği; CV%<10% dur. Serum albümin düzeyi DEÜTF Merkez Laboratuvarında, Beckman AU5800 otoanalizöründe (Beckman Coulter Inc, Fullerton, California, ABD) orijinal ticari kitler kullanılarak "bromkrezol yeşili " yöntemi ile gerçekleştirildi. Bu yöntemle albümin'in bromkrezol yeşili ile oluşturduğu renkli kompleksin absorbansı 628 nm'de ölçüldü.

Çalışmada değerlendirilecek diğer tetkikler (glukoz, BUN, kreatinin, Na, CRP, prokalsitonin, INR arter kan gazı, vb) acil serviste hastanın tanı ve tedavisi için rutin istenmiş ve DEÜTF Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışılmış olan sonuçlardan kaydedildi. Çalışmamız için hastalara ekstra bir invaziv işlem yapılmadı veya ek bir tetkik yapılmadı. Hastaların acil servisteki tanı ve tedavi süreçlerine müdahale edilmedi.

VII. D. Verilerin Değerlendirilmesi:

Verilerin işlenmesi; Çalışma formuna hastaya ait sosyodemografik veriler (adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, başvuru tarihi, başvuru saati), enfeksiyon kaynağı, Glaskow koma skoru, Kültür (alındı, alınmadı), kötü prognoz göstergeleri, İMA düzeyi, dışlama kriterleri, dahil olma kriterleri, tetkikler (BUN, kreatinin, Na, Ca, K, glukoz, albümin, INR, aPTT, Prokalsitonin, CRP, Laktat, Baz açığı, pH, PCO₂) sonlanım tarihi, saati, klinik sonlanma şekli (taburcu, sevk, yatış, ölüm, kendi isteğiyle terk) kaydedildi.

VII. E. İstatiksel Analiz:

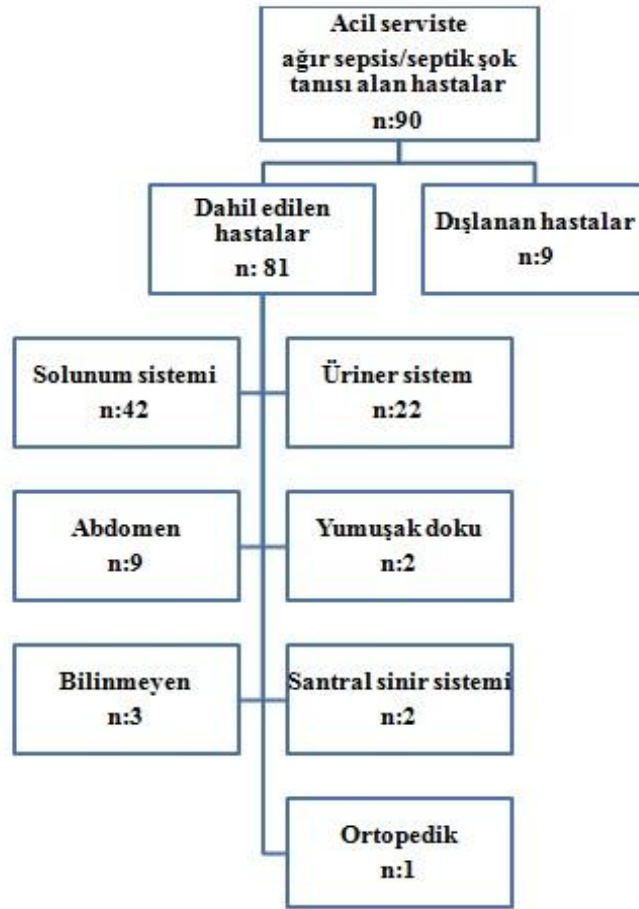
Çalışmadan elde edilen veriler “Statistical Package for Social Sciences for Windows 22.0” adlı standart programa kaydedildi. Grup içi karşılaştırmada Student’ın t testinin eşler arası farkın anlamlılık testi (paired t-test), ölçümle belirlenen parametrik koşullara uyuyorsa t analizleri, sayımla belirlenen verilerde ise ki-kare analizleri, duyarlılık ve özgünlük hesaplamalarında ROC analizleri yapıldı. Tüm veriler Ortalama $\pm$ Standart hata ortalaması olarak gösterildi. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

VII. F. Çalışmanın Maliyeti:

Çalışmada kullanılan İMA kitleri BAP’a (Bilimsel Araştırma Projesi) başvurularak temin edildi. Diğer değerlendirilen parametreler rutin takip parametreleri olduğu için ek tetkik yapılmadı, veriler HBYS sisteminden alındı.

VIII. BULGULAR:

Çalışmaya 01.01.2015- 30.06.2015 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi erişkin acil servisine başvurup ağır sepsis ve septik şok düşünülen ardışık 90 hasta olgu grubu olarak dahil edildi. Bunlardan sekiz tanesi (iki hasta çalışmaya dahil olmayı kabul etmedi, altı hasta serum albumin düzeyinin 2 g/ dl altında olduğu için) çalışmadan dışlandı. Kontrol grubu olarak da dışlama kriterlerini içermeyen 72 hasta çalışmaya dahil edildi.



Şekil 3. Çalışma akış şeması

VIII. A. Demografik özellikler:

Çalışmaya alınan hastaların olgu ve kontrol grubunda 81'i kadın, 72'si erkek idi. Olgu grubunun yaş ortalaması 71.5 ± 13 (Aralık: 36-91), kontrol grubunun yaş ortalaması 62 ± 13.7 (Aralık: 37-89) idi. Olgu grubunun yaş ortalaması, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti ($p=0.001$). Her iki grupta cinsiyet ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0.001$, Tablo.6).

Tablo 6 . Olgu ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları

	Olgu		Kontrol	
	n	%	n	%
Kadın	31	38	50	69
Erkek	50	62	22	31
Toplam	81	100	72	100

VIII. B. Olgu grubunun vital bulguları:

Olgu grubundaki hastaların OAB 64.4 ± 14 mmHg, kalp hızı 116 ± 24 /dk, oksijen saturasyonu $\% 90 \pm 6$, Ateş 37.2 ± 1.2 C°, solunum sayısı 24 ± 5 /dk olarak saptandı (Tablo.7).

Tablo 7. Olgu grubunun vital bulguları

Vital Bulgu	Ortalama $\pm$ SS	Aralık
SKB	83.9 ± 14.7	43 - 118
DKB	54.7 ± 14.9	29 - 87
OAB	64.4 ± 14.2	34 - 93
Nabız	116.3 ± 24.3	60 - 165
Sat O₂	90.2 ± 6.9	62 - 99
Ateş	37.2 ± 1.2	35 - 39.8
Solunum Sayısı	24.9 ± 5.7	16 - 42

VIII. C. Olgu grubunun enfeksiyon odakları:

Olgu grubunun enfeksiyon odakları incelendiğinde en fazla solunum sistemi enfeksiyonları olduğu tespit edildi. Olguların enfeksiyon odaklarına göre İMA ortalama değerleri incelendiğinde santral sinir sistemi enfeksiyonu olan hastaların İMA düzeyleri daha yüksekti ($p=0.005$, Tablo.8).

Tablo 8. Olgu grubunun enfeksiyon odaklarına göre İMA ortalama değerleri

Enfeksiyon odağı	n (%)	Ortalama $\pm$ SS	Aralık	p
Solunum sistemi	42 (% 52)	104 $\pm$ 66.4	27.4 - 356.0	0.005
Üriner Sistem	22 (% 27)	117.3 $\pm$ 75.3	11.3 - 359.4	
Abdomen	9 (% 11)	120.2 $\pm$ 115.5	30.1 - 354.8	
Bilinmeyen odak	3 (% 4)	182.7 $\pm$ 146.1	56.0 - 342.6	
Santral Sinir Sistemi	2 (% 3)	342.7 $\pm$ 28.4	322.6 - 362.9	
Yumusak doku	2 (% 3)	111.6 $\pm$ 34.4	87.2 - 136	
Ortopedik	1 (% 1)	53.2		

VIII. D. Olgu grubunun aldıkları tedaviler:

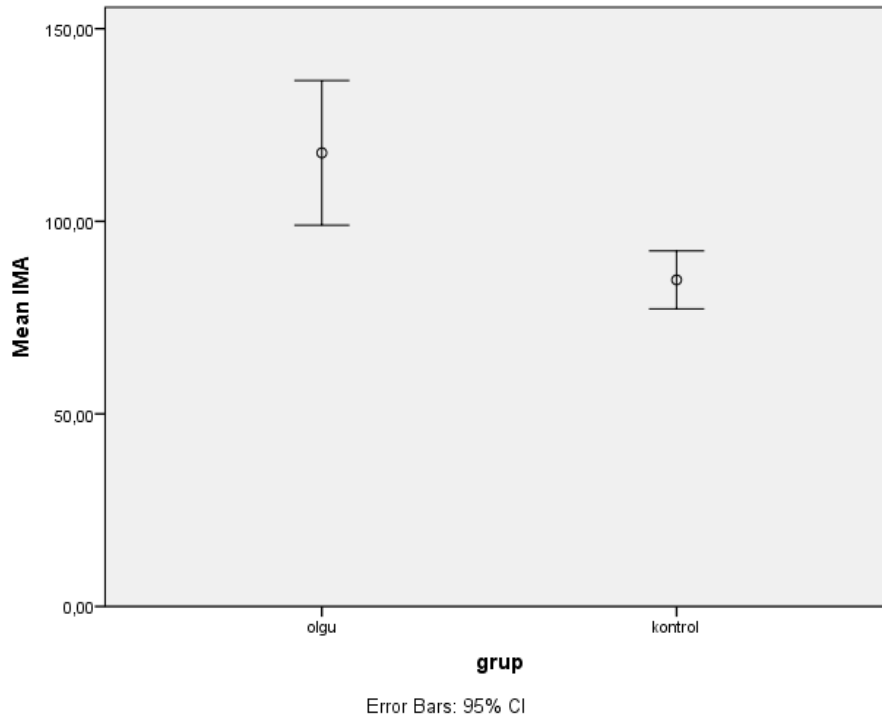
Olgu grubundaki tüm hastaların inotrop tedavi ihtiyacı oldu. Olgular mekanik ventilasyon, cerrahi, diyaliz, kan tranfüzyonu, kortikosteroid tedavi ihtiyaçlarına göre incelendiğinde bu tedavilerin uygulandığı olgular ile uygulanmadığı olguların İMA düzey ortalamaları arasında fark saptanmadı ($p=0.406$, $p=0.279$, $p=0.219$, $p=0.335$, $p=0.303$, Tablo.9).

Tablo 9. Olgu grubunun aldıkları tedavilere göre İMA değerleri

	Var		Yok		
Aldıkları tedaviler	n (%)	Ortalama $\pm$ SS	n (%)	Ortalama $\pm$ SS	p
Mekanik ventilasyon	64 (% 79)	112.8 $\pm$ 78.6	17 (%21)	136.2 $\pm$ 106.2	0.406
Kan transfüzyonu	28 (% 34.6)	131.6 $\pm$ 100.8	53 (%65.4)	110.5 $\pm$ 75.4	0.335
Diyaliz	23 (% 28.4)	138.4 $\pm$ 98.8	58 (%71.6)	109.6 $\pm$ 78.2	0.219
Kortikosteroid	11 (% 13.6)	147.5 $\pm$ 101.1	70 (%86.4)	113.1 $\pm$ 82.0	0.303
Cerrahi	9 (% 11.1)	166.6 $\pm$ 140.3	72 (%88.9)	111.7 $\pm$ 74.7	0.279

VIII. E. Olgu ve kontrol grubunun İMA ve diğer laboratuvar değerleri:

Olgu ve kontrol grubunda İMA ortalamaları sırasıyla 117.8 IU/g (IQR=59.14) ve 84.8 IU/g (IQR=22.66) idi (Grafik.2). Olgu ve kontrol grubunun İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark vardı (p=0.002 Tablo.10).



Grafik 2. Olgu ve kontrol grubunun İMA ortalama değerleri

Tablo 10. Olgu ve kontrol grubunun İMA ortalama değerleri

Grup	n	Ortalama $\pm$ SS	p
Olgu	81	117.8 $\pm$ 84.9	0.002
Kontrol	72	84.8 $\pm$ 32	

Olgu grubunun İMA düzeyleri ile laktat düzeyleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde orta derecede korelasyon saptandı (Olgu grubu; çeyrek değerler genişliği (IQR)= 68.8-127.9, Kontrol grubu; çeyrek değerler genişliği (IQR)=66.9-89.6; p=0.002). İMA düzeyleri ile CRP ve prokalsitonin düzeyleri arasında ise anlamlı korelasyon saptanmadı (p=0.558 ve p=0.330).

Acil serviste kötü sonlanımı olan hastaların laktat düzeyleri yüksekti (p=0.004). Acil serviste kötü sonlanımı olan hastaların CRP düzeyleri yüksekti (p=0.012). Acil serviste sonlanım ile prokalsitonin düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu (p=0.758). İlk 24. saat ve 28. Günde sonlanım ile CRP ve prokalsitonin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

VIII. F. Olgu grubunun sonlanımları:

Olgu grubundaki 81 hastanın acil serviste sonlanımları incelendiğinde; 51’inin (% 58) YB ’ne yattığı, 23’ünün (% 36)  ld ğ , 6’sının (% 7) servise yattığı, bir (% 1) hastanın da kendi isteğiyle acil servisten ayrıldığı saptandı. Hastaların acil serviste sonlanım, ilk 24. saatte sonlanım ve ilk 28. günde sonlanımlarına bakıldığında; her değerlendirme döneminde sonlanım durumuna göre (taburcu olan, YB  yatan, servise yatan,  len) İMA ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p=0.146, p=0.405, p=0.093, Tablo.8-10).

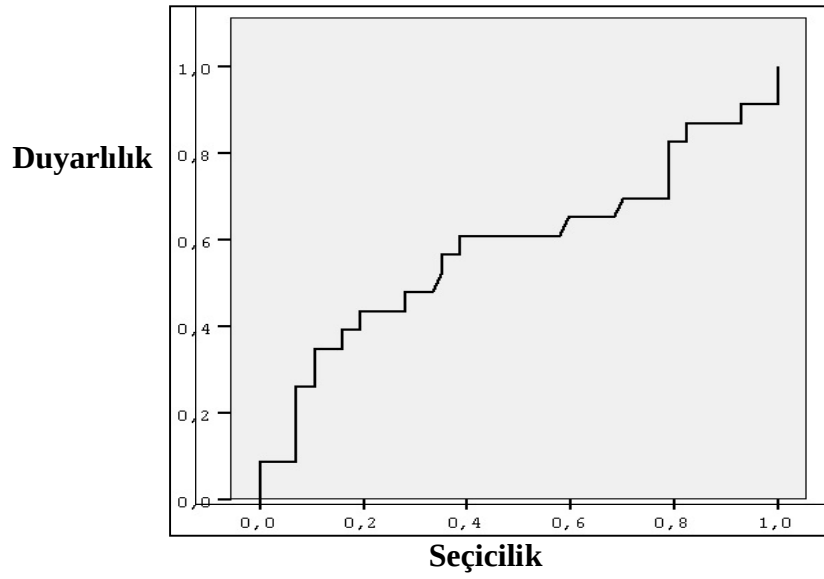
Olgu grubundaki hastaların acil servisteki sağkalımlarına göre ölen ve yaşayanlar olarak gruplandırıldığında, İMA düzeyi ortalaması ölen hastalarda 145.1 $\pm$ 108.9, yaşayan hastalarda 106.8 $\pm$ 72.3 idi (p=0.131).

Olgu grubundaki hastaların ilk 24. saatteki sağkalımlarına göre ölen ve yaşayanlar olarak gruplandırıldığında, İMA düzeyi ortalaması ölen 17 hastanın 147 $\pm$ 100.4, yaşayan 51 hastanın 114 $\pm$ 78.4 idi (p=0.167).

Olgu grubundaki hastaların ilk 28. günde sağkalımlarına göre ölen ve yaşayanlar olarak gruplandırıldığında, İMA düzeyi ortalaması ölen 38 hastanın 134.7 ± 93.5 , yaşayan 14 hastanın 128.3 ± 97.3 idi ($p=0.831$).

Acil serviste sonlanım durumlarına göre İMA düzeyi için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan % 58.2 olarak bulundu (Grafik 3).

Grafik 3. İMA için ROC eğrisi



Tablo 11. Olgu grubunun acil servisteki sonlanımlarına göre İMA değerleri

Acil servis sonlanım	n (%)	Ortalama $\pm$ SS	Aralık	p
Yoğun bakım yatış	51 (% 58)	103.8 $\pm$ 67.7	30.1 - 356	0.146
Ölüm	23 (% 36)	145.1 $\pm$ 108.9	11.3 - 363	
Servis yatış	6 (% 7)	131.8 $\pm$ 109	33.3 - 342.6	
KİT	1 (% 1)	102.4		

Tablo 12. Olgu grubunun ilk 24. saatte sonlanımlarına göre İMA değerleri

İlk 24. saatte sonlanım	n (%)	Ortalama $\pm$ SS	Aralık	p
Yoğun bakım yatış	45 (% 56)	118.1 $\pm$ 82.1	11.3 - 363	0.405
Ölüm	17 (% 21)	147 $\pm$ 100.4	27.4 - 359.6	
Bilinmiyor	13 (% 16)	94.1 $\pm$ 84.6	30.7 - 356.1	
Servis izlemde	4 (% 5)	88.6 $\pm$ 14.5	76.6 - 106.2	
Taburcu-İyileşme	2 (% 2)	72.2 $\pm$ 59.4	30.1 - 114.1	

Tablo 13. Olgu grubunun ilk 28. günde sonlanımlarına göre İMA değerleri

İlk 28. günde sonlanım	n (%)	Ortalama $\pm$ SS	Aralık	p
Ölüm	38 (% 47)	134.7 $\pm$ 97.3	11.3 - 363	0.093
Bilinmiyor	29 (% 36)	90.4 $\pm$ 58.7	30.7 - 356	
Taburcu-İyileşme	14 (% 17)	128.3 $\pm$ 93.5	30.1 - 354.8	

IX. TARTIŞMA

Sepsis dinamik bir durumdur ve hastalar hastalığın farklı evrelerinde sağlık kuruluşlarına başvurur. Doğrudan zamanında tedavi ve doğru yönlendirmek için hastalarda risk sınıflandırması yapmak önemli bir görevdir. Organ disfonksiyonuyla ilişkili biyobelirteçler ağır sepsis veya septik şok tablosundaki hastaları klinik olarak tablo ortaya çıkmadan veya kreatinin, laktat gibi konvansiyonel belirteçlerle saptanmasından daha önce doğru bir şekilde saptayabilir. Günümüzde CRP ve prokalsitonin sepsis hastalarının tanımlanmasında kullanılan biyobelirteçlerdir (8). Çalışmamız İMA'nın sepsis hastalarında değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda İMA'nın ağır sepsis ve septik şok hastalarında anlamlı olarak yükseldiğini saptadık. İMA ciddi sepsis hastalarının belirlenmesinde yeni bir biyobelirteç olabilir.

İMA'nın çıkış noktası ve ilk klinik çalışmaları iskemi ve özellikle myokard iskemisine odaklanmış olsa da, İMA iskeminin spesifik belirteci değildir. İMA'nın oluşumu çoğunlukla sadece miyokardiyumu etkileyen değil, diğer organları da etkileyen oksidatif strese bağlıdır. Bu nedenle İMA, karaciğer sirozu, akut infeksiyonlar ve maligniteler gibi serbest radikallerin olduğu diğer durumlarda da artar. İskemiden hemen sonra artması yanında, yüksek negatif prediktif değer ve duyarlılığa sahip olduğunun bildirilmesi, bu testi myokard hasarının tanı ve tedavisinde oldukça yararlı bir biyokimyasal parametre durumuna getirmektedir.

Hjortshøj ve arkadaşlarının AKS şüphesiyle başvuran 107 olguyu çalışmaya aldılar, AKS son tanısı için başvurudaki İMA'nın duyarlılığı % 86, özgüllüğü % 49 idi ve negatif prediktif değer % 88 idi (112). Sonraki çalışmalarda mezenter iskemisi(108), iskemik inme (109), ekstremité iskemisi(110), sistemik sklerozis (111), pulmoner emboli (19), derin ven trombozu gibi durumlarda da İMA'nın tanısallık sürecine katkı sağlayabileceği gösterilmiştir. Hatta, maraton koşucularında ağır egzersizden 24-48 saat sonra bile yükselebileceğini gösteren çalışmalar vardır (104). İskeminin düzelmesine sekonder olarak serbest radikallerin azalması veya albümindeki yapısal değişikliğe bağlı olarak klirensin hızlanması ile İMA'nın normal düzeyine düştüğü gösterilmiştir. (113).

Sepsiste mikrovasküler hasar, trombozis ve endotel bütünlüğünün kaybı ile birlikte doku iskemisinin ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu yaygın endotelial bozulma ağır sepsis/septik şoka eşlik eden çeşitli organ disfonksiyonları ve genel doku hipoksiden sorumludur. Ağır sepsis/septik şokta mortalite açısından yarar getiren temel tedaviler bu patojenik

mekanizmaları tersine çevirmeye yöneltilmiştir (38,39). Bu mekanizma nedeniyle doku hipoksisinin belirteçleri olan laktat ve ScvO2 sepsiste hastaların ciddiyetinin belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Sonuç olarak, eşit şekilde önemli olan, klinik uygulamada bütün hastalardaki oksidatif stresi değerlendirmek için İMA kolay ölçülebilen non-invazif bir yöntemdir ve bu diğer inflamatuvar belirteçler olmaksızın inflamatuvar koşullar hakkında klinisyenlere bilgi verebilir.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde sepsis insidansı için yıllık %8.7'lik bir artış bildirilmektedir. Ölüm oranı YBÜ'de %24-39 civarında ve 90 günlük mortaliteleri %33-50 arasında olup, Yenidoğan, 65 yaş üstünde ve komorbid hastalığı olanlarda hastalığın insidansı ve ölüm oranı daha yüksek bildirilmiştir (8,34,35). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak yaş ortalaması 71.5 ± 13 idi. Çalışmamızda ölüm oranı acil serviste % 36, ilk 24 saatte % 21 ve 28. günde % 47 olarak saptandı. Hastaların ilk 24. saat sonuçları ile acil servis sonuçlarının benzer olmasının, hastaların sıklıkla ilk 24 saatlerini acil serviste geçirmelerine bağlı olduğunu düşündük. Genel olarak bakıldığında ise 28. günde hastaların yarıya yakınının öldüğünü saptadık. Ölüm oranının diğer sepsis çalışmalarına göre yüksek olması, çalışmamıza klinik seyirleri daha ağır olan ağır sepsis ve septik şok hastalarını almamızdan kaynaklanmış olabilir.

Sepsis hastalarında enfeksiyon odakları incelendiğinde en sık akciğer ve batin kaynaklı enfeksiyonların gözlendiği bildirilmektedir(8). Bizim çalışmamızda da enfeksiyon odağı olarak en fazla solunum sistemi enfeksiyonlarını tespit ettik. Hastaların enfeksiyon odaklarına göre İMA ortalama değerleri karşılaştırıldığında özellikle santral sinir sistemi enfeksiyonu olan iki hastanın İMA düzeylerinin diğer gruplardan anlamlı oranda yüksek olduğunu saptadık. Yine ortopedik kökenli bir hastanın İMA düzeyi de diğer gruplara göre oldukça düşük idi. SSS ve ortopedik odakların dışındaki bölgelerin İMA düzey ortalamaları ise birbirine çok yakın idi. Çalışmamızda SSS ve ortopedik enfeksiyonu olan hasta sayısı az olduğu için bu konuda bir genelleme yapmanın doğru olmayacağını düşünmekteyiz. Enfeksiyon odaklarına göre İMA düzeyleri ile ilgili daha geniş hasta sayıları ile yapılacak çalışmalar bu konuda yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda hastaların laktat düzeyleri ile İMA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptadık. Buna karşın İMA düzeyleri ile hastaların prognozları arasında anlamlı ilişki bulamadık. Çalışmamızda sadece ciddi sepsis hastaları değerlendirilmiştir. Organ yetmezliği olmayan sepsis hastalarının değerlendirileceği bir çalışma ile farklı sonuçlar elde edilebileceğini düşünüyoruz.

X.KISITLILIKLAR

Çalışmamızda olgu grubu ile kontrol grubunun cinsiyet ve yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptadık. Cinsiyetin İMA düzeyine bir etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Her iki grubun bazal özelliklerinin eşit olduğu bir çalışmada sonuçlar daha farklı olabilir. Çalışmamıza sadece ağır sepsis ve septik şok hastaları dahil edildi. SIRS ve sepsis hastalarının da dahil edilmesi enfeksiyonun ciddiyeti ile İMA düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye olanak sağlayabilir. Çalışmamıza alınan hastaların yaklaşık dörtte biri yoğun bakım yatış gereksinimi nedeniyle sevk edilmiştir. Bu hastaların 24. Saat ve 28. Gün sonlanımlarına ulaşamamıştır.

XI. SONUÇ

Çalışmamız sonuçlarına göre acil serviste ağır sepsis ve septik şok tanısı alan hastalarda ölçülen İMA düzeyleri kontrol grubu ile daha yüksektir. İMA ciddi sepsis hastalarının tanınmasında yeni bir biyobelirteç olabilir. Ancak İMA düzeyi ile hastaların sonuçları arasında bir ilişki bulamadık.

XII. KAYNAKLAR

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.
2. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New Engl J Med* 2001, 345:1368-1677
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1546-54. SEER Cancer Statistics Review. National Cancer Institute 2007; 23: 203-210.
5. Kochanek KD, Murphy SL, Anderson RN, et al. Deaths: final data for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2004; 53: 1-115.
6. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.
7. McCaig LF, Burt CW. National hospital ambulatory medical care survey: 2003 emergency department survey. *Adv Data* 2005; 34: 1-38.
8. Dellinger R.P, Levy M.M, Rhodes A, Annane D. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical Care Med* 2013; 41(2): 580-637.
9. Weiss SJ, Derlet R, Arndahl J, et al. Estimating the degree of emergency department overcrowding in academic medical centers: results of the National ED Overcrowding Study (NEDOCS). *Acad Emerg Med* 2004; 11: 38-50.
10. Trzeciak S, Rivers EP. Emergency department overcrowding in the United States: an emerging threat to patient safety and public health. *Emerg Med J* 2003; 20: 402-405.
11. Blow O, Magliore L, Claridge JA, et al. The golden hour and the silver day: detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma. *J Trauma* 1999; 47: 964-969.
12. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-123.

13. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-871.
14. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000; 343: 1917-1924.
15. Burke JP. Infection control: a problem for patient safety. *N Engl J Med* 2003; 348: 651-656.
16. Collinson PO, Gaze DC, Bainbridge K, Morris B, et al. Utility of admission cardiac troponin and "Ischemia Modified Albumin" measurements for rapid evaluation and rule out of suspected acute myocardial infarction in the emergency department. *Emerg Med J* 2006; 23(4): 2566-261.
17. Roy D, Quiles J, Sharma R, Sinha M, Avanzas P, Gaze D, Kaski JC. Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise –induced skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004; 50(9): 1656-1660.
18. Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. Sprung CL, Bernard GR, Dellinger RP (eds). *Intensive Care Med* 2001; 27: 10-34.
19. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Karahan SC, Yilmaz SE et al. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 770-3.
20. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003 ; 107: 2403-2405.
21. Bar-Or D, Lau E, Winckler JV. A novel assay for cobalt albumin binding and its potential as a marker of myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19: 311-315.
22. Collinson PO, Gaze DC. Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction-an overview. *Heart Lung Circ* 2007; 16: 71-82.
23. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes –review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 177-84.
24. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, et al. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural. Department of Internal Medicine Iowa City, USA. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 185-90.

25. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998; 26: 2078–2086.
26. Fromm R, Gibbs L, McCallum W, et al. Critical care in the emergency department: a time based study. *Crit Care Med* 1993; 21: 970–976.
27. Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, et al. National Estimates of Severe Sepsis in United States Emergency Departments. *Crit Care Med* 2007; 35: 1928–1936.
28. Piot P, Bartos M, Ghys PD, The global impact of HIV/AIDS. *Nature* 2001; 410: 68-73.
29. Introduction to the Margaux Conference on Critical Illness: Activation of the coagulation system in critical illnesses. *Crit Care Med* 2000; 28: 1-3.
30. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 3-9
31. Padkin A, Goldfrad C, Brady R, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31: 23-32.
32. Öncü S. Sepsisi tanıyor muyuz? *ANKEM Derg* 2006; 20: 30-40.
33. Finfer S, Bellomo R, Lipman J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 589-596.
34. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37: 96–104.
35. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al.; American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organfailure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864–877.
36. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma:a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34: 1996–2003.
37. Beutler B. Inferences, questions and possibilities in toll-like receptor signalling. *Nature* 2004; 430: 257-263.
38. Haeney MR. The role of the complement cascade in sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 41-46.

39. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003; 101: 3765-3777.
40. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units: French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995; 274: 968-974.
41. Estenssoro E, Gonzalez F, Laffaire E, et al. Shock on admission day is the best predictor of prolonged mechanical ventilation in the ICU. *Chest* 2005; 127: 598-603.
42. Fink MP. Cytopathic hypoxia: mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit CareClin* 2001; 17: 219-237.
43. Jardin F, Fourme T, Page B, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 1999; 116: 1354-1359.
44. Astiz ME, Rackow EC, Kaufman B, et al. Relationship of oxygen delivery and mixed venous oxygenation to lactic acidosis in patients with sepsis and acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 1988; 16: 655-658.
45. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, et al. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock: septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest* 1985; 76: 1539-1553.
46. Oudemans-van Straaten HM, Jansen PG, te Velthuis H, et al. Increased oxygen consumption after cardiac surgery is associated with the inflammatory response to endotoxemia. *Intensive Care Med* 1996; 22: 294-300.
47. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21: 1296-1303.
48. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1572-1578.
49. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, et al. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest* 2004; 126: 1891-1896.
50. Bone, R.C. , et al., Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference

- Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest Journal 1992; 101(6): 1644-1655.
51. Levy, M.M, 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. Intensive care medicine 2003; 29(4): 530-538.
 52. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis: a report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. Crit Care Med 2003; 31: 1560-1567.
 53. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. Clin Infect Dis 2002; 34: 1431-1439.
 54. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Ann Intern Med 2002; 137: 791-797.
 55. Bochud PY, Glauser MP, Calandra T. Antibiotics in sepsis. Intensive Care Med 2001; 27: 33-48.
 56. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome: a randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial: TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. JAMA 1995; 273: 934-941.
 57. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals: French Bacteremia-Sepsis Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 617-624.
 58. Mylotte JM, Tayara A, Goodnough S. Epidemiology of bloodstream infection in nursing home residents: evaluation in a large cohort from multiple homes. Clin Infect Dis 2002; 35: 1484-1490.
 59. Valles J, Rello J, Ochagavia A, et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. Chest 2003; 123: 1615-1624.
 60. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348: 1546-1554.
 61. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG: Neonatology Management, procedures, On-call problems, diseases and drugs, Philadelphia, Appleton and Lange 1994, 43: 339.

62. DuClos T. W: Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000; 32: 274.
63. Schouten-VanMeetereen NYN, Rietveld A, Molenaar AJ: Influenza of perinatal conditions on C-reactive protein production. *J Pediatr* 1992; 120: 621-626.
64. Krediet T, Gerards L, Fleer A, Stekelenburg G: The predictive value of CRP and I/T ratio in neonatal infection. *J Perinat Med* 1992; 20: 479-485.
65. Joseph W and Polin RA: Neonatal sepsis, progress in diagnosis and management. *Drugs* 1988; 36: 784-800.
66. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111(12): 1805–12.
67. Shaw AC. Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection. *J Clin Pathol* 1991; 44(7): 596–99.
68. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28(3): 235–43.
69. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24(10): 1052–6.
70. Orati JA, Almeida P, Santos V, Ciorla G, Lobo SM. Serum C-reactive protein concentrations in early abdominal and pulmonary sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25(1): 6–11
71. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123(6): 2043–49.
72. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L, et al. Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis. *Med Intensiva* 2012; 36(8): 556–62.
73. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schmidt J, Braun GG. Lipopolysaccharide-binding protein for monitoring of postoperative sepsis: complementary to C-reactive protein or redundant? *PLOS One* 2011; 6(8): 23615
74. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2011;26(1):54–64.
75. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-1608.

76. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515- 518.
77. Steinwald PM, Whang KT, Becker KL, Snider RH, Nylen ES, White JC: Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Crit Care* 1999; 3: 11-16.
78. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341(8844): 515–8.
79. Sridharan P, Chamberlain RS. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? *Surg Infect (Larchmt)* 2013; 14(6): 489–511.
80. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25(4): 609–34.
81. De Azevedo JR, Torres OJ, Beraldi RA, Ribas CA, Malafaia O. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: procalcitonin clearance vs Sequential Organ Failure Assessment. *J Crit Care* 2015; 30(1): 9–12.
82. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. [Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock]. *Med Intensiva* 2012; 36(3): 177–84.
83. Ruiz-Rodríguez JC, Caballero J, Ruiz-Sanmartin A, et al. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. *Med Intensiva* 2012; 36(7): 475–80.
84. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al; Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(3): 396–402.
85. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011; 171(15): 1322–31.
86. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock – a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17(6): 291.

87. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al; American College of Critical Care Medicine; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008; 36(4): 1330–49.
88. Cohen J: The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885-91.
89. Hotchkiss RS and Karl IE: Pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348/2: 138-50.
90. Elhefny RA, Shaban MM, Shaker OG. Prognostic value of pro-inflammatory cytokine and pro-angiogenesis factor in differentiating malignant from benign exudative effusion. *Clin Respir J* 2015; 12: 40-42.
91. Scholz A, Plate KH, Reiss Y. Angiopoietin-2: a multifaceted cytokine that functions in both angiogenesis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1347: 45-51.
92. Ricciuto DR, dos Santos CC, Hawkes M, et al. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis. *Crit Care Med* 2011; 39: 702–10.
93. David S, Mukherjee A, Ghosh CC, et al. Angiopoietin-2 may contribute to multiple organ dysfunction and death in sepsis. *Crit Care Med* 2012; 40: 3034–41.
94. Orfanos SE, Kotanidou A, Glynos C, et al. Angiopoietin-2 is increased in severe sepsis: correlation with inflammatory mediators. *Crit Care Med* 2007; 35: 199–206.
95. Delgado M, Pozo D, Martinez C: Vasoactive polypeptide inhibit endotoxin induced TNF α production by macrophage: in vitro and in vivo studies. *J Immunol* 1999; 162: 2358-67.
96. Naeye RL: Causes of excessive rates of perinatal mortality in prematurity in Pregnancies complicated by maternal urinary tract infections. *N. England J Med* 1979; 86: 759-765.
97. Lassalle P, Molet S, Janin A, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem* 1996; 271: 20458.
98. Davis BH, Olsen SH, Ahmad E, Bigelow NC. Neutrophil CD64 is an improved indicator of infection or sepsis in emergency department patients. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 654–61.

99. Fitzgerald J.M, Goto M, Myers F.T, Zeller P: Early metabolic effects of sepsis in the preterm infant: Lactic acidosis and increased glucose requirement. *J Pediatr* 1992; 121: 951-5.
100. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV: A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19: 311–315.
101. Sadler PJ, Tucker A, Viles JH: Involvement of a lysine residue in the Nterminal Ni²⁺ and Cu²⁺ binding site of serum albumins. Comparison with Co²⁺, Cd²⁺ and Al³⁺. *Eur J Biochem* 1994; 15: 193-200.
102. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E et al. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001; 141: 985-91.
103. Collinson PO, Gaze DC. Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction-an overview. *Heart Lung Circ* 2007; 16: 71-82.
104. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005; 51: 810-24.
105. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. Reaction with copper and ascorbate. *Biochem J* 1986; 236: 397-400.
106. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collins PO, Kaski JC. Role of ‘‘Ischemia modified albumin’’, a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004; 21: 29-34
107. Sbarouni E, Georgiadou P, Theodorakis GN. Ischemia-modified albumin in relation to exercise _tres testing. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48: 2482-4.
108. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O, Turan I, Ucar U, Russell RM, Topbaş M. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med* 2008; 2: 202-5.
109. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Altunayoglu V, Turan I, et al. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accident. *Am J Emerg Med* 2008; 26: 874.

110. Gunduz A, Mentese A, Turedi S, Karahan SC, Mentese U, et al. Serum ischaemia-modified albumin increases in critical lower limb ischaemia. *Emerg Med J* 2008; 25: 351-3.
111. Borderie D, Allanore Y, Meune C, Devaux JY, Ekindjian OG, Kahan A. High ischemia-modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis. *Clin Chem* 2004; 50: 2190-3.
112. Hjortshøj S, Kristensen SR, Ravkilde J. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in patients with suspected acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med* 2010; 28: 170–6.
113. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V: Ischemia modified albumin changes – review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(2): 177–184.
114. Hebert PC, Drummond AJ, Singer J, et al. A Simple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome. *Chest* 1993; 104: 230-5.
115. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-96.
116. Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 796-809.
117. Cinel I, Dellinger RP. Current treatment of severe sepsis. *Current Infectious Disease Reports* 2006; 8: 358-65.
118. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330: 1717-1722.
119. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients: ScvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1025-1032.
120. Shoemaker WC, Pel PL, Kram HB, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94: 1176-1186.
121. Rivers EP, Ander DS, Powell D. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 204-211.

122. Dorman T, Breslow MJ, Lipsett PA, et al. Radial artery pressure monitoring underestimates central arterial pressure during vasopressor therapy in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 1998; 26: 1646-1649.
123. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-56.
124. Su F, Wang Z, Cai Y, et al. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: albumin, hydroxyethyl starch, gelatin or ringer's lactate-does it really make a difference. *Shock* 2007; 27: 52-60.
125. Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ. Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis? *Crit Care Med* 1996; 24: 525-537.
126. Groeneveld AB. Albumin and artificial colloids in fluid management: where does the clinical evidence of their utility stand? *Crit Care* 2000; 4: 16-20.
127. Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ. Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis? *Crit Care Med*. 1996; 24: 525-537.
128. Martin C, Papazian L, Ort G, et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock *Chest* 1993; 103: 1826-1831.
129. Gasic S, Eichler HG, Korn A. Effect of ketanserin on phenylephrine-dependent changes in splanchnic hemodynamics and systemic blood pressure in healthy subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: 219-223.
130. Rothwell PM, Udwadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991; 337: 582-583.
131. Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995; 98: 266-271.
132. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997; 337: 1285-1292.
133. Sprung CL, Nane D, Keh D, et al: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 111-24.
134. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. The NICE-SUGAR Study Investigators Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97.

135. Osborn TM, Nguyen HB, Rivers EP. Emergency medicine and the surviving sepsis campaign: an international approach to managing severe sepsis and septic shock. *Ann Emerg Med* 2005; 46: 228-231.
136. Cinel I, Dellinger RP. Current treatment of severe sepsis. *Current Infectious Disease Reports* 2006; 8: 358-65.
137. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34 : 2707-13.
138. Martijn P, Graham R, Herwig G. An international sepsis survey: A study of doctors' knowledge and perception about sepsis. *Critical Care* 2004; 8: 409-13.

XIII. EK-1 VERİ TOPLAMA FORMU

Erişkin Acil Serviste Ağır Sepsis ve Septik Şok Tanısı Alan Hastalarda İMA Değerlerinin Prognostik Etkisi Çalışma Veri Formu										
BİRİNCİ BASAMAK	Hasta Barkodu			Başvuru Vital Bulguları			Enfeksiyon Odağı			
				Sistolik Kan Basıncı	/.....mmHg		Abdomen	☐		
				Nabız	/dk		Pnömoni	☐		
				Satürasyon	%		Üriner	☐		
				Ateş	°C		Santral	☐		
				Solunum sayısı	/dk		Ortopedik	☐		
	ATA Kaşesi	GKS			Yumuşak Doku	☐				
		Olgu grubu	☐		Kateter	☐				
		Kontrol grubu	☐		Bilinmeyen Odak	☐				
		Kültür	☐ Alındı ☐ Alınmadı							
İKİNCİ BASAMAK	Laboratuvar						Kötü Prognoz Göstergesi			
	Glukoz		İMA düzeyi		İnotrop ihtiyacı	☐				
	Kreatinin		WBC		Mekanik Ventilator ihtiyacı	☐				
	BUN		Neu		Cerrahi	☐				
	Na		Platelet		Hemodiyaliz	☐				
	Albumin		INR		Kan transfüzyonu	☐				
	Total Protein		aPTT		Kortikosteroid	☐				
	Total Bilirubin		pH		Kültür Sonuçları					
	CRP		pCO2							
	Prokalsitonin		Laktat		Kan Kültürü	☐ Pozitif ☐ Negatif				
	Varsa eski Kreatinin		Baz açığı		İdrar Kültürü	☐ Pozitif ☐ Negatif				
	AS Sonlanım Şekli Tarih ve Saati		Taburcu	Yatış Servis	Yatış Yoğun Bakım	Ölüm	Sevk	Kit		
	Hastanede Sonlanım Şekli Tarih ve Saati		Taburcu	Yatış Servis	Yatış Yoğun Bakım	Ölüm	Sevk	Kit		
	İlk 24. Saat Sonlanım		İyileşme-Taburcu	Halen Servis izlemde	Halen YB izlemde	Ölüm	Bilinmiyor			
	İlk 28. Günde Sonlanım		İyileşme - Taburcu	Halen Servis izlemde	Halen YB izlemde	Ölüm	Bilinmiyor			

 Erişkin Acil Serviste Ağır Sepsis ve Septik Şok Tanısı Alan Hastalarda İMA Değerlerinin Prognostik Etkisi Çalışma Veri Formu 		
SEPSİS ALGORİTMASI	Hastanızda SIRS kriterleri var mı?	Dışlama kriterleri:
	- Ateş < 36 °C veya > 38.3 °C - Kalp Hızı > 90/dk - Sol. S. > 20/dk veya PCO₂ < 32mmHg - WBC < 4.000 veya > 12.000 veya bant> %10	1.Serum albumin düzeyinin 2 g/dl altında ve 5,5 g/dl üzerinde olması
	Hastanız SIRS şimdi.....?	2.İMA düzeyini etkileyebilecek akut veya kronik durumlar
	Genel belirleyiciler	-Travma
	İnflamatuvar belirleyiciler	-Akut iskemik kalp hastalığı/ miyokard infarktüsü
	- Ateş (> 38.3°C) - Hipotermi (< 36°C) - Kalp hızı > 90/dakika - Takipne - Bilinç bulanıklığı - Ciddi ödem ya da pozitif sıvı dengesi (>20mL/kg 24 saat boyunca) - Hiperglisemi (DM yokken glukoz > 140 mg/dL)	-Periferik vasküler hastalık
	Hastanız Sepsis şimdi.....?	-Mezenter iskemik
	Sepsis: Bilinen veya tahmin edilen enfeksiyon+ ≥ 2 SIRS kriteri	-Akut iskemik serebrovasküler hastalık
	Hemodinamik belirleyiciler	-Pulmoner Emboli
	Arteriyel hipotansiyon (ikisinden biri)	-Kas hastalıkları tanısı olan
- SKB<90mmHg, MAP<70mmHg - SKB'de >40mmHg düşme olması yada yaşına göre 2 standart sapmadan daha az olması	-Karaciğer hastalığı tanısı olan	
Hastanız Ağır Sepsis şimdi.....?	-Nöbet hastaları	
Organ disfonksiyonu belirleyicileri	3.Yazılı onam alınamayan hastalar	
Doku perfüzyon belirleyicileri	NOT:	
- Arteriyel hipoksi (PaO₂/FIO₂ < 300) - Akut oligüri (idrar çıkışı < 0.5 mL/kg/saat- yeterli sıvıya rağmen son 2 saattir) - Kreatininde > 0.5 mg/dL artış - Koagülasyon bozuklukları (INR > 1.5, aPTT > 60sn) - Trombositopeni (< 100.000/mm³) - Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin > 4 mg/dL) - İleus		
Hastanız Septik şok şimdi.....? (Ağır sepsis ve hipotansiyon)		
Vazopressör ihtiyacı		
- Noradrenalin - Adrenalin - Dopamin - Dobutamin		

V- EK-2 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

“ACİL SERVİSTE AĞIR SEPSİS VE SEPTİK ŞOK TANISI ALAN HASTALARDA İSKEMİYE MODİFİYE ALBÜMİN (İMA) DEĞERLERİNİN PROGNOSTİK ETKİSİ” ÇALIŞMASI	
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	
Sepsis, oldukça ciddi ve hayatı tehdit eden bir enfeksiyon durumudur. sepsis hastalarının ilk başvuru yeri sıklıkla acil servislerdir ve acil serviste sepsis tanısı ne kadar hızlı konulur ve tedavi ne kadar erken başlarsa iyileşme oranları o kadar yüksek olur Bu araştırmada kanda bakılan iskemi Modifiye Albümin düzeyinin sepsis tanısını koymada ve sağ kalımı belirlemede yol gösterici olup olmadığının araştırılması planlanmaktadır. Dokuz Eylül Hastanesi Erişkin Acil Servisinde ağır sepsis ve septik şok tanısı alan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu hastalarında iskemi Modifiye Albümin düzeyleri ölçülecektir. Bu araştırmada size ek bir girişimsel işlem yada tedavi uygulanmayacaktır. Acil servis başvurusunda rutin olarak sizden kan alınması planlanmış ise bu alınan kan örneklerinden kan iskemi Modifiye Albümin düzeyi çalışılacaktır. Rutin tanı ve tedavi planınıza müdahale edilmeyecektir. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı olgu grubunda doksan bir kişi, kontrol grubunda doksan bir kişidir. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacak ve sizden hiçbir ücret istenmeyecektir. Çalışma sonuçları bilimsel ortamlarda paylaşılacak ancak kesinlikle size ait kimlik bilgileri ve diğer özel bilgiler paylaşılmayacaktır. Bilgilendirilmiş onam formunun bir nüshası size verilecektir. Çalışmada elde edilecek değerler bu çalışma dışında herhangi bir değerlendirme veya amaç için kullanılmayacaktır. Açıklamayı Yapan Dr. Adı soyadı	
Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Katılımcının veya katılımcı onam veremeyecek durumda ise yakınının Tanıklık Edenin	Adı ve Soyadı: İMZA Adı ve Soyadı: İMZA
Araştırma Sorumlusu: Araş.Gör.Dr.Murat ÇETİN Tel: 0535 896 42 52	

XV- EK-3 ETİK KURUL ONAYI

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2014/34-19	Tarih: 06.11.2014
	Yard.Doç.Dr.Neşe Çolak ORAY'ın sorumlusu olduğu "Acil Servis'te Ağır Sepsis ve Septik Şok Tanısı Alan Erişkin Hastalarda İskemi Modifiye Albumin (İMA) Değerlerinin Prognostik Etkisi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.İşıl TEKME	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Şeyda Seren INTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	